



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 26 828 T2** 2007.11.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 355 905 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 26 828.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/50312**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 273 861.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/068415**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.10.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.11.2007**

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

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

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

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

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

v. Bezold & Partner, 80799 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BEBBINGTON, David, Newbury, Berkshire
R6141QA, GB; CHARRIER, Jean-Damien Vertex
Pharm, Bishops Itchington, Oxfordshire CV47
2QB, GB; GOLEC, Julian, Ashbury, Wiltshire SN6
8LS, GB; GREEN, Jeremy, Burlington, MA 01803,
US; KAY, David, Purton, Wiltshire SN5 9DR, GB;
KNEGTEL, Ronald, Abingdon, Wiltshire OX14
5NW, GB; MILLER, Andrew, Upton, Oxfordshire
OX11 9JL, GB; TOMLISON, Ronald, Marlborough,
MA 01752, US; LI, Pan, Arlington, MA 02474, US**

(54) Bezeichnung: **"PYRAZOLVERBINDUNGEN, DIE SICH ALS PROTEINKINASEINHIBITOREN EIGNEN"**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung ist im Gebiet der medizinischen Chemie und betrifft Verbindungen, die Proteinkinaseinhibitoren sind, Zusammensetzungen, die solche Verbindungen aufweisen und Verfahren zur Verwendung. Insbesondere betrifft diese Erfindung Verbindungen, die Inhibitoren der Aurora-2 Proteinkinase sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zum Behandeln von mit Proteinkinasen-assoziierten Krankheiten, insbesondere von Krankheiten, die mit Aurora-2 assoziiert sind, wie Krebs.

Stand der Technik

[0002] Die Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen wurde in den vergangenen Jahren durch das bessere Verständnis der Struktur von Enzymen und anderen mit Zielkrankheiten assoziierten Biomolekülen unterstützt. Eine wichtige Klasse von Enzymen, welche der Gegenstand einer extensiven Untersuchung war, ist die Proteinkinasen.

[0003] Proteinkinasen vermitteln die intrazelluläre Signalübertragung. Sie tun dies, indem ein Phosphoryltransfer von einem Nukleosidtriphosphat auf einen Proteinakzeptor, der in einen Signalweg eingebunden ist, bewirkt wird. Es gibt etliche Kinasen und Wege, durch welche extrazelluläre und andere Stimuli eine Vielzahl von zellulären Reaktionen hervorrufen, die innerhalb der Zelle stattfinden. Zu Beispielen von solchen Stimuli zählen umweltbedingte und chemische Stresssignale (z.B., osmotischer Schock, Hitzeschock, ultraviolette Strahlung, bakterielles Endotoxin, H_2O_2), Cytokine (z.B., Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α)), und Wachstumsfaktoren (z.B., Granulozyt-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF), und Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)). Ein extrazellulärer Stimulus kann eine oder mehrere zelluläre Reaktionen in Bezug auf Zellwachstum, Migration, Differenzierung, Sekretion von Hormonen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, Muskelkontraktion, Glucose-Metabolismus, Kontrolle der Proteinsynthese und Regulation des Zellzykluses bewirken.

[0004] Viele Krankheiten sind mit abnormalen zellulären Reaktionen assoziiert, die durch Proteinkinase-vermittelte Vorgänge ausgelöst werden. Zu diesen Krankheiten zählen Autoimmunerkrankungen, entzündliche Krankheiten, neurologische und neurodegenerative Krankheiten, Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Allergien, und Asthma, Alzheimer Krankheit oder hormonbedingte Krankheiten. Dementsprechend gab es eine beträchtliche Anstrengung in der medizinischen Chemie, um Proteinkinase-Inhibitoren zu finden, die als therapeutische Mittel wirksam sind.

[0005] Aurora-2 ist eine Serin/Threonin Proteinkinase, die mit menschlichem Krebs, wie Kolon, Brust und anderen festen Tumoren, in Verbindung gebracht wurde. Es wird angenommen, dass diese Kinase in Protein-Phosphorylierungsvorgänge eingebunden ist, die den Zellzyklus regulieren. Insbesondere kann Aurora-2 eine Rolle beim Steuern der genauen Trennung der Chromosomen während der Mitose spielen. Die Fehlregulierung des Zellzykluses kann zu der zellulären Proliferation und anderen Abnormalitäten führen. Es wurde festgestellt, dass in menschlichem Kolonkrebs-Gewebe das Aurora-2-Protein überexprimiert ist. Siehe Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052–3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635–1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766–13771.

[0006] Glycogensynthasekinase-3 (GSK-3) ist eine Serin/Threonin Proteinkinase, die α und β -Isoformen aufweist, die jede durch verschiedene Gene kodiert sind [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793–803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508–514 (2000)]. GSK-3 wurde mit verschiedenen Krankheiten in Verbindung gebracht, einschließlich Diabetes, Alzheimer Krankheit, ZNS-Störungen, wie manisch-depressive Störung und neurodegenerative Erkrankungen, und Kardiomyozeten-Hypertrophie [WO 99/65897; WO 00/38675; und Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Diese Krankheiten können durch abnormalen Ablauf von bestimmten Signalwegen, in welchen GSK-3 eine Rolle spielt, hervorgerufen werden, oder zu diesen führen. Es wurde festgestellt, dass GSK-3 etliche regulatorische Proteine phosphoryliert und ihre Aktivität moduliert. Zu diesen Proteinen zählen Glycogensynthase, die das geschwindigkeitsbestimmende Enzym ist, welches für die Glycogensynthese notwendig ist, das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau, der Gentranskriptionsfaktor β -Catenin, der Translationsinitiationsfaktor e1F2B, sowie ATP Citratlyase, Axin, Hitzeschock-Faktor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, und CEPB α . Diese unterschiedlichen Proteinziele bringen GSK-3 in Zusammenhang mit vielen Aspekten des zellulären Metabolismus, der Proliferation, der Differenzierung und der Entwicklung.

[0007] In einem GSK-3 vermitteltem Weg, der für die Behandlung von Typ II Diabetes relevant ist, führt die Insulin-induzierte Signalwirkung zur zellulären Glucoseaufnahme und Glycogensynthese. Entlang dieses Weges ist GSK-3 ein negativer Regulator des Insulin-induzierten Signals. Normalerweise verursacht die Gegenwart von Insulin die Inhibierung der GSK-3 vermittelten Phosphorylierung und Deaktivierung der Glycogensynthase. Die Inhibierung von GSK-3 führt zu einer verbesserten Glycogensynthese und Glucoseaufnahme [Klein et al., PNAS, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21-26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567 (1993); Massillon et al., Biochem J. 299, 123-128 (1994)]. In diabetischen Patienten jedoch, bei denen die Insulin-Reaktion beeinträchtigt ist, wird die Glycogensynthese und Glucoseaufnahme, trotz des Vorhandenseins von relativ hohen Blutkonzentrationen an Insulin, nicht erhöht. Dies führt zu abnormal hohen Blutglucosespiegeln mit akuten und Langzeitwirkungen, die schlussendlich zu kardiovaskulären Krankheiten, Nierenversagen und Blindheit führen können. Bei solchen Patienten findet die normale Insulin-induzierte Inhibierung von GSK-3 nicht statt. Es ist ebenfalls berichtet worden, dass in Patienten mit Typ II Diabetes, GSK-3 überexprimiert wird [WO 00/38675]. Therapeutische GSK-3-Inhibitoren werden deshalb als nützlich für das Behandeln von diabetischen Patienten erachtet, die an einer beeinträchtigten Reaktion auf Insulin leiden.

[0008] Die GSK-3-Aktivität wurde auch mit Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht. Diese Krankheit ist durch das bekannte β -Amyloidpeptid und der Bildung von intrazellulären neurofibrillären Knäuel gekennzeichnet. Die neurofibrillären Knäuel enthalten hyperphosphoryliertes Tau-Protein, wobei Tau an abnormalen Stellen phosphoryliert ist. Es wurde gezeigt, dass GSK-3 diese abnormalen Stellen in Zellen und Tiermodellen phosphoryliert. Es ist weiters gezeigt worden, dass die Inhibierung von GSK-3 die Hyperphosphorylierung von Tau in Zellen verhindert [Lovestone et al., Current Biology 4, 1077-86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251-55 (1997)]. Es wird deshalb angenommen, dass die GSK-3 Aktivität, die Erzeugung von neurofibrillären Knäuel und den Fortschritt der Alzheimer Krankheit fördern kann.

[0009] Ein anderes Substrat der GSK-3 ist β -Catenin, welches nach der Phosphorylierung durch GSK-3 abgebaut wird. Verringerte β -Catenin Konzentrationen wurden bei Schizophrenie-Patienten berichtet und wurden mit anderen mit erhöhtem neuronalen Zelltod verbundenen Krankheiten in Verbindung gebracht. [Zhong et al., Nature, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., J. Neuropathol. Exp, 56, 70-78 (1997)].

[0010] Als eine Folge der biologischen Wichtigkeit von GSK-3 gibt es derzeit eine Interesse an therapeutisch-wirksamen GSK-3 Inhibitoren. Vor kurzem sind kleine Moleküle beschrieben worden, die GSK-3 inhibieren [WO 99/65897 (Chiron) und WO 00/38675 (SmithKlineBeecham)].

[0011] Für viele der oben genannten Krankheiten, die mit einer abnormalen GSK-3 Aktivität in Verbindung stehen, sind andere Proteinkinasen das Ziel für das Behandeln derselben Krankheiten gewesen. Die verschiedenen Proteinkinasen agieren jedoch häufig durch unterschiedliche biologische Wege. Zum Beispiel sind bestimmte Chinazolin-Derivate vor kurzem als p38 Kinase-Inhibitoren berichtet worden (WO 00/12497 an Scios). Es ist berichtet worden, dass die Verbindungen für das Behandeln von Zuständen nützlich sind, die durch eine erhöhte p38- α Aktivität und/oder erhöhte TGF- β -Aktivität gekennzeichnet sind. Während die p38 Aktivität mit einer großen Vielzahl von Krankheiten, einschließlich Diabetes in Verbindung gebracht wurde, ist nicht berichtet worden, dass die p38 Kinase ein Bestandteil eines Insulin-Signalübertragungsweges ist, der die Glycogensynthese oder die Glucoseaufnahme reguliert. Deshalb wird nicht erwartet, dass die p38 Inhibierung, im Gegensatz zu GSK-3, die Glycogensynthese und/oder Glucoseaufnahme verbessert.

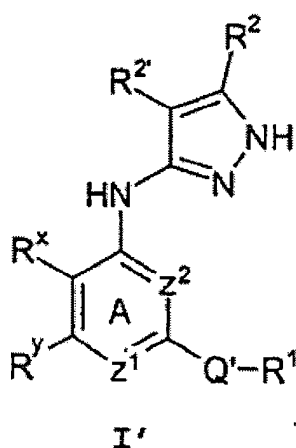
[0012] WO 00/39101 betrifft die Verwendung und die Herstellung von Pyrimidin-Derivaten, die Zellzyklus inhibierende Aktivität besitzen, um eine Antikrebs-Wirkung in warmblütigen Tieren zu erzeugen.

[0013] WO 00/21955 offenbart die Verwendung und die Herstellung von Chinazolin-Derivaten, die eine antiangiogene und/oder eine vaskuläre Permeabilitäts-reduzierende Wirkung in warmblütigen Tieren erzeugen.

[0014] Es gibt einen fortlaufenden Bedarf, neue therapeutische Mittel zu finden, um menschliche Krankheiten zu behandeln. Die Proteinkinasen Aurora-2 und GSK-3 sind aufgrund ihrer wichtigen Rolle in Krebs bzw. Diabetes besonders attraktive Ziele für die Entdeckung neuer Therapeutika.

Beschreibung der Erfindung

[0015] Es ist festgestellt worden, dass Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon als Proteinkinase-Inhibitoren wirksam sind, insbesondere als Inhibitoren der Aurora-2. Diese Verbindungen weisen die allgemeine Formel I' auf:



oder ein pharmazeutisches Salz davon, wobei:

Z^1 und Z^2 Stickstoff sind;

R^x und R^y sind unabhängig ausgewählt aus $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$, oder R^x und R^y sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten, oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ringheteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses kondensierten Ringes, der durch R^x and R^y gebildet ist, unabhängig substituiert ist durch Oxo, $T-R^3$, oder $L-Z-R^3$, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses kondensierten Ringes, der durch R^x and R^y gebildet ist, unabhängig durch R^4 substituiert ist;

Q' ist ausgewählt aus $-O-$, $-C(R^6)_2-$, 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl, oder 1,3-Cyclobutandiyl;

R^1 ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl- oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, $T-R^5$, oder $V-Z-R^5$, und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig durch $-R^4$ substituiert ist;

T ist eine Valenzbindung oder eine C_{1-4} Alkyliden-Kette, wobei wenn $Q-C(R^6)_2-$ ist, dann ist eine Methylen-Einheit dieser C_{1-4} Alkyliden-Kette gegebenenfalls ersetzt durch $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$, oder $-NHCO_2-$;

Z ist eine C_{1-4} Alkyliden-Kette;

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

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

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

jeder R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C_{1-6} Aliphath, C_{6-10} Aryl, einem Heteroaryling mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclylring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R^4 ist unabhängig ausgewählt aus $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} Aliphath), $-CON(R^7)_2$, oder $-SO_2R^7$;

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

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

W ist -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)-, oder -CON(R⁶)-;

jeder R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ Gruppen am selben Stickstoffatom können mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sein, um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jeder R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ am selben Kohlenstoffatom sind zusammengefasst, um einen 3-6 gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden;

jeder R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁷ am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

[0016] Wie hierin verwendet, sollen die folgenden Definitionen, wenn nicht anders angegeben, gelten. Der Ausdruck „gegebenenfalls substituiert“ wird mit dem Ausdruck „substituiert oder unsubstituiert“ oder mit dem Begriff „(un)substituiert“ austauschbar verwendet. Wenn nicht anderes angegeben, kann eine gegebenenfalls substituierte Gruppe einen Substituenten an jeder substituierbaren Position der Gruppe aufweisen, und jede Substitution ist unabhängig von den anderen.

[0017] Der Begriff „aliphatisch“, so wie er hierin verwendet wird, bedeutet geradkettige, verzweigte oder cyclische C₁-C₁₂ Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere Einheiten der Un- sättigung enthalten, aber nicht aromatisch sind. Zu Beispielen geeigneter aliphatischen Gruppen zählen substituierte oder unsubstituierte lineare, verzweigte oder cyclische Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-Gruppen und Hybride davon, wie etwa (Cycloalkyl)alkyl, (Cycloalkenyl)alkyl oder (Cycloalkyl)alkenyl. Die Begriffe "Alkyl", "Alkoxy", "Hydroxyalkyl", "Alkoxyalkyl", und "Alkoxy-carbonyl", und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, beinhalten sowohl geradkettige als auch verzweigte Ketten, die ein bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Die Begriffe "Alkenyl" und "Alkynyl", und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, beinhalten sowohl gerade als auch verzweigte Ketten, die zwei bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Der Begriff "Cycloalkyl", und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, soll cyclische C₃-C₁₂ Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind, beinhalten.

[0018] Die Begriffe „Halogenalkyl“, „Halogenalkenyl“ und „Halogenalkoxy“ bedeuten ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy. Der Begriff "Halogen" bedeutet F, Cl, Br, oder I.

[0019] Der Begriff "Heteroatom" bedeutet Stickstoff, Sauerstoff, oder Schwefel und beinhaltet jede oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel, und die quaternäre Form von jedem basischen Stickstoff. Ebenfalls beinhaltet der Begriff „Stickstoff“ einen substituierbaren Stickstoff eines heterocyclischen Rings. Als ein Beispiel kann in einem gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, der Stickstoff N (wie in 3,4-Dihydro-2H-pyrrolyl), NH (wie in Pyrrolidinyl) oder NR⁺ (wie in N-substituiertes Pyrrolidinyl) sein.

[0020] Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocycl-“, „Carbocyclo“, oder „carbocyclisch“ bedeuten, wie hierin verwendet, ein aliphatisches Ringsystem mit drei bis vierzehn Gliedern. Die Begriffe "Carbozyklus", "Carbocycl-", "Carbocyclo", oder "carbocyclisch", ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, betreffen auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocycl-“, „Carbocyclo“, oder „carbocyclisch“ beinhalten auch aliphatische Ringe, die mit einem oder mehreren aromatischen oder nicht-aromatischen Ringen kondensiert sind, wie etwa in einem Decahydronaphthyl oder Tetrahydronaphthyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle auf dem aliphatischen Ring ist.

[0021] Der Begriff „Aryl“, und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, wie in "Aralkyl", "Aralkoxy", oder "Aryloxyalkyl", betrifft aromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern, wie etwa Phenyl, Benzyl, Phenethyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Der Begriff „Aryl“ bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Aryl“ kann mit dem Begriff „Arylring“ austauschbar verwendet werden. „Aryl“ beinhaltet auch kondensierte polycyclische aromatische Ringsysteme, in welchen ein aromatischer Ring mit einem oder mehreren Ringen kondensiert ist. Zu Beispielen zählen 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Ebenfalls in den Umfang des Begriffes "Aryl", wie hierin verwen-

det, ist eine Gruppe eingeschlossen, in welcher ein aromatischer Ring mit einem oder mehreren nicht-aromatischen Ringen kondensiert ist, wie in einem Indanyl, Phenanthridinyl, oder Tetrahydronaphthyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle auf dem aromatischen Ring ist.

[0022] Der Begriff „Heterocyclus“, „Heterocyclyl“, oder „heterocyclisch“ beinhaltet, wie hierin verwendet, nicht-aromatische Ringsysteme mit fünf bis vierzehn Gliedern, vorzugsweise fünf bis zehn, in welchem ein oder mehrere Ringkohlenstoffe, vorzugsweise ein bis vier, jeweils durch ein Heteroatom wie N, O, oder S ersetzt sind. Zu Beispielen von heterocyclischen Ringen zählen 3-1H-benzimidazol-2-on, (1-substituiertes)-2-Oxo-Benzimidazol-3-yl, 2-Tetrahydrofuranlyl, 3-Tetrahydrofuranlyl, 2-Tetrahydropyranlyl, 3-Tetrahydropyranlyl, 4-Tetrahydropyranlyl, [1,3]-Dioxalanyl, [1,3]-Dithiolanyl, [1,3]-Dioxanyl, 2-Tetrahydrothiophenyl, 3-Tetrahydrothiophenyl, 2-Morpholinyl, 3-Morpholinyl, 4-Morpholinyl, 2-Thiomorpholinyl, 3-Thiomorpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyrrolidinyl, 1-Piperazinyl, 2-Piperazinyl, 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl, 4-Piperidinyl, 4-Thiazolidinyl, Diazolonyl, N-substituiertes Diazolonyl, 1-Phthalimidinyl, Benzoxanyl, Benzopyrrolidinyl, Benzopiperidinyl, Benzoxolanyl, Benzothiolanyl, und Benzothianyl. Ebenfalls im Umfang des Begriffes „Heterocyclyl“ oder „heterocyclisch“, so wie er hierin verwendet wird, eingeschlossen ist eine Gruppe, in welcher ein nicht-aromatischer Heteroatom-enthaltener Ring mit einem oder mehreren aromatischen oder nicht-aromatischen Ringen kondensiert ist, wie etwa in einem Indolinyl, Chromanyl, Phenanthridinyl, oder Tetrahydrochinolinyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle auf dem nicht-aromatischen Heteroatom-enthaltenden Ring ist. Der Begriff „Heterocyclus“, „Heterocyclyl“, oder „heterocyclisch“, ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, betrifft auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind.

[0023] Der Begriff „Heteroaryl“, und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, wie in „Heteroaralkyl“ oder „Heteroarylalkoxy“, betrifft heteroaromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern. Zu Beispielen von Heterarylringen zählen 2-Furanlyl, 3-Furanlyl, 3-Furazanyl, N-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Isloxazolyl, 4-Isloxazolyl, 5-Isloxazolyl, 2-Oxadiazolyl, 5-Oxadiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 1-Pyrazolyl, 2-Pyrazolyl, 3-Pyrazolyl, 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, Benzofuranlyl, Indolyl, Chinolinyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzooxazolyl, Benzimidazolyl, Isochinolinyl, Indazolyl, Isoindolyl, Acridinyl, oder Benzoisoxazolyl. Ebenfalls eingeschlossen innerhalb des Umfangs des Begriffes „Heteroaryl“, wie hierin verwendet, ist eine Gruppe, in welcher ein atomarer Ring mit einem oder mehreren aromatischen oder nicht-aromatischen Ringen kondensiert ist, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle auf dem heteroaromatischen Ring ist. Zu Beispielen zählen Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, und Pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. Der Begriff „Heteroaryl“ bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Heteroaryl“ kann mit dem Begriff „Heteroarylring“ oder mit dem Begriff „heteroaromatisch“ austauschbar verwendet werden.

[0024] Eine Aryl- (einschließlich Aralkyl, Aralkoxy, Aryloxyalkyl und dergleichen) oder Heteroaryl- (einschließlich Heteroaralkyl und Heteroarylalkoxy und dergleichen) Gruppe kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen von geeigneten Substituenten auf dem ungesättigten Kohlenstoffatom einer Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, oder Heteroaralkylgruppe zählen Halogen, $-R^o$, $-OR^o$, $-SR^o$, 1,2-Methylenedioxy, 1,2-Ethylenedioxy, geschütztes OH (wie etwa Acyloxy), Phenyl (Ph), substituiertes Ph, $-O(Ph)$, substituiertes $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, substituiertes $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, substituiertes $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oCO_2R^o$, $-NR^oNR^oC(O)R^o$, $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oNR^oCO_2R^o$, $-C(O)C(O)R^o$, $-C(O)CH_2C(O)R^o$, $-CO_2R^o$, $-C(O)R^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2N(R^o)_2$, $-S(O)R^o$, $-NR^oSO_2N(R^o)_2$, $-NR^oSO_2R^o$, $-C(=S)N(R^o)_2$, $-C(=NH)-N(R^o)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^o$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^o)(R^o)$; wobei jedes R^o unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer substituierten oder unsubstituierten aliphatischen Gruppe, einem unsubstituierten Heteroaryl oder heterocyclischen Ring, Phenyl (Ph), substituiertem Ph, $-O(Ph)$, substituiertem $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, oder substituiertem $-CH_2(Ph)$; y ist 0-6; und V ist eine Linkergruppe. Zu Beispielen von Substituenten auf der aliphatischen Gruppe oder dem Phenylring von R^o zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Halogenalkoxy, oder Halogenalkyl.

[0025] Eine aliphatische Gruppe oder ein nicht-aromatischer heterocyclischer Ring kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen von geeigneten Substituenten auf dem gesättigten Kohlenstoff einer aliphatischen Gruppe oder eines nicht-aromatischen heterocyclischen Rings zählen jene, die oben für den ungesättigten Kohlenstoff einer Aryl- oder Heteroarylgruppe aufgelistet sind und die Folgenden: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(alkyl)$, $=NNHSO_2(alkyl)$, oder $=NR^*$, wobei jedes R^* unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer unsubstituierten aliphatischen Gruppe oder einer substituierten aliphatischen Gruppe.

schen Gruppe. Zu Beispielen von Substituenten auf der aliphatischen Gruppe zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Halogenalkoxy, oder Halogenalkyl.

[0026] Zu geeigneten Substituenten auf dem Stickstoff eines nicht-aromatischen heterocyclischen Rings zählen $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, und $-NR^+SO_2R^+$; wobei jedes R^+ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer aliphatischen Gruppe, einer substituierten aliphatischen Gruppe, Phenyl (Ph), substituiertem Ph, $-O(Ph)$, substituiertem $-O(Ph)$, $CH_2(Ph)$, substituiertem $CH_2(Ph)$, oder einem unsubstituiertem Heteroaryl- oder heterocyclischen Ring. Zu Beispielen von Substituenten auf der aliphatischen Gruppe oder dem Phenylring zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Halogenalkoxy, oder Halogenalkyl.

[0027] Der Begriff „Linkergruppe“ oder „Linker“ bedeutet einen organischen Anteil, der zwei Teile einer Verbindung verbindet. Linker weisen üblicherweise ein Atom, wie Sauerstoff oder Schwefel, eine Einheit, wie $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, oder eine Kette von Atomen auf, wie eine Alkyliden-Kette. Das Molekulargewicht des Linkers ist üblicherweise im Bereich von etwa 14 bis 200, vorzugsweise im Bereich von 14 bis 96 mit einer Länge von bis zu sechs Atomen. Zu Beispielen von Linkern zählen eine gesättigte oder ungesättigte C_{1-6} Alkyliden-Kette, welche gegebenenfalls substituiert ist, und wobei ein oder zwei gesättigte Kohlenstoffe der Kette gegebenenfalls ersetzt sind durch $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$, oder $-NHSO_2-$.

[0028] Der Begriff „Alkyliden-Kette“ betrifft eine gegebenenfalls substituierte, gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette, die vollständig gesättigt sein kann oder eine oder mehrere Einheiten der Unsattheit aufweist. Die wahlweisen Substituenten sind wie oben für eine aliphatische Gruppe beschrieben.

[0029] Eine Kombination von Substituenten oder Variablen ist nur zulässig, wenn eine solche Kombination zu einer stabilen oder chemisch-möglichen Verbindung führt. Eine stabile Verbindung oder chemisch-mögliche Verbindung ist jene, bei welcher sich die chemische Struktur im Wesentlichen nicht verändert, wenn sie bei einer Temperatur von 40°C oder weniger, in der Abwesenheit von Feuchtigkeit oder anderen chemisch reaktiven Bedingungen, für zumindest eine Woche gehalten wird.

[0030] Wenn nicht anders angegeben, bedeutet, dass alle hierin dargestellten Strukturen, alle stereochemischen Formen der Struktur beinhalten, d.h. die R und S Konfigurationen für jedes asymmetrische Zentrum. Deshalb sind einzelne stereochemische Isomere sowie enantiomerische und diastereomerische Mischungen der vorliegenden Verbindungen innerhalb des Umfangs der Erfindung. Wenn nicht anders angegeben, bedeutet, dass die hierin dargestellten Strukturen auch Verbindungen beinhalten, die sich nur in dem Vorhandensein von einem oder mehreren isotopisch-angereicherten Atomen unterscheiden. Zum Beispiel sind Verbindungen mit den vorliegenden Strukturen, bis auf den Ersatz eines Wasserstoffs durch ein Deuterium oder Tritium, oder dem Ersatz eines Kohlenstoffs durch einen ^{13}C - oder ^{14}C -angereicherten Kohlenstoff innerhalb des Schutzbereichs dieser Erfindung.

[0031] Verbindungen der Formel I' oder Salze davon können in Zusammensetzungen formuliert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung eine pharmazeutische Zusammensetzung. In einer Ausführungsform weist die Zusammensetzung eine Menge des Proteinkinase-Inhibitors auf, die wirksam ist, eine Proteinkinase, insbesondere Aurora-2, in einer biologischen Probe oder in einem Patienten zu inhibieren. Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, welche eine Menge an Proteinkinase-Inhibitor, die wirksam ist, um einen Aurora-2 vermittelten Zustand zu behandeln oder zu verhindern, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, Adjuvans oder Vehikel aufweisen, können für die Verabreichung an einen Patienten formuliert sein.

[0032] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

[0033] Der Begriff "Aurora-2-vermittelte Krankheit" oder "Aurora-2-vermittelter Zustand", wie hierin verwendet, bedeutet eine beliebige Krankheit oder einen anderen schädlichen Zustand, bei welcher(m) Aurora bekanntermaßen, eine Rolle spielt. Die Begriffe "Aurora-2-vermittelte Krankheit" oder "Aurora-2-vermittelter Zu-

stand" bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch die Behandlung mit einem Aurora-2-Inhibitor gelindert werden. Solche Zustände beinhalten, ohne Einschränkung, Kolon-, Brust-, Magen- und Eierstockkrebs.

[0034] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft das Inhibieren der Aurora-2-Aktivität in einer biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontakt bringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2-Inhibitor der Formel I', oder einer Zusammensetzung davon, aufweist.

[0035] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung zum Inhibieren der Aurora-2-Aktivität in einem Patienten.

[0036] Ein anderer Aspekt dieser Verbindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

[0037] Die Begriffe „GSK-3-vermittelte Krankheit" oder "GSK-3-vermittelter Zustand", wie hierin verwendet, bedeutet eine beliebige Krankheit oder einen anderen schädlichen Zustand oder Stadium, von welcher(m) bekannt ist, dass GSK-3 eine Rolle spielt. Zu solchen Krankheiten oder Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Diabetes, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit, Parkinson Krankheit, AIDS-assoziierte Demenz, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose (MS), Schizophrenie, Kardiomyoceten-Hypertrophie, Reperfusion/Ischämie, and Cavities.

[0038] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung zum Steigern der Glycogensynthese und/oder Senken von Blutglukosespiegeln in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für diabetische Patienten nützlich.

[0039] Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, welche beim Anhalten oder Verlangsamen des Fortschrittes der Alzheimer Krankheit nützlich ist. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Phosphorylierung von β -Catenin, welche für die Behandlung von Schizophrenie nützlich ist.

[0040] Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der GSK-3-Aktivität in eine biologische Probe, welches Verfahren das Kontaktieren der Probe mit einem GSK-3-Inhibitor der Formel I' aufweist.

[0041] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der GSK-3-Aktivität in einem Patienten.

[0042] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer CDK-2-vermittelten Krankheit mit einem CDK-2 Inhibitor.

[0043] Die Begriffe "CDK-2-vermittelte Krankheit" oder „CDK-2-vermittelter Zustand", wie hierin verwendet, bedeuten eine beliebige Krankheit oder einen anderen schädlichen Zustand, von welcher(m) bekannt ist, dass CDK-2 eine Rolle spielt. Die Begriffe "CDK-2-vermittelte Krankheit" oder „CDK-2-vermittelter Zustand" bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch die Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Krebs, Alzheimer Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Cytomegalievirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Alopezie, und Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoide Arthritis. Siehe Fischer, P.M. und Lane, D.P., Current Medicinal Chemistry, 7, 1213–1245 (2000); Mani, S., Wang, C, Wu, K., Francis, R. und Pestell, R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1849 (2000); Fry, D.W. und Garrett, M.D., Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs, 2, 40–59 (2000).

[0044] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der CDK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

[0045] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer ERK-2-vermittelten

Krankheit mit einem ERK-2-Inhibitor.

[0046] Die Begriffe „ERK-vermittelte Krankheit“ oder „ERK-vermittelter Zustand“ bedeuten, wie hierin verwendet, eine beliebige Krankheit oder einen anderen schädlichen Zustand, von welcher(m) bekannt ist, dass ERK eine Rolle spielt. Die Begriffe „ERK-2-vermittelte Krankheit“ oder „ERK-2-vermittelter Zustand“ bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch Behandeln mit einem ERK-2-Inhibitor gemildert werden. Zu solchen Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Krebs, Schlaganfall, Diabetes, Hepatomegalie, kardiovaskuläre Krankheiten, einschließlich Kardiomegalia, Alzheimer Krankheit, Cystische Fibrose, virale Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Atherosklerose, Restenose, Psoriasis, allergische Störungen, einschließlich Asthma, Entzündung, neurologische Störungen und Hormon-bedingte Krankheiten. Der Begriff „Krebe“ beinhaltet, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden Krebse: Brust, Eierstock, Cervix, Prostata, Hoden, Urogenitaltrakt, Speiseröhre, Larynx, Glioblastom, Neuroblastom, Magen, Haut, Keratocanthom, Lunge, Epidermoidkarzinom, Großzellkarzinom, Kleinzellkarzinom, Lungen-Adenokarzinom, Knochen, Kolon, Adenom, Bauchspeicheldrüse, Adenokarzinom, Schilddrüse, follikuläres Karzinom, undifferenziertes Karzinom, Papillenkarzinom, Seminom, Melanom, Sarkom, Blasenkarzinom, Leberkarzinom, und biliäre Passagen, Nierenkarzinom, myeloische Störungen, lymphoide Störungen, Hodgkin, Haarzell, bukkale Höhle und Pharynx (oral), Lippe, Zunge, Mund, Pharynx, Dünndarm, Kolon-Rektum, Dickdarm, Rektum, Hirn und Zentralnervensystem, und Leukämie. ERK-2-Proteinkinase und seine Auswirkungen in verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589].

[0047] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der ERK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

[0048] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer AKT-vermittelten Krankheit mit einem AKT-Inhibitor.

[0049] Die Begriffe „AKT-vermittelte Krankheit“ oder „AKT -vermittelter Zustand“ bedeuten, wie hierin verwendet, eine beliebige Krankheit oder einen anderen schädlichen Zustand, von welcher(m) bekannt ist, dass AKT eine Rolle spielt. Die Begriffe „AKT-vermittelte Krankheit“ oder „AKT-vermittelter Zustand“ bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch Behandlung mit einem AKT-Inhibitor gemildert werden. Zu AKT-vermittelten Krankheiten oder Zuständen zählen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, proliferative Störungen, Krebs, und neurodegenerative Störungen. Der Zusammenhang von AKT, ebenfalls als Proteinkinase B bekannt, mit verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Khwaja, A., *Nature*, S. 33–34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000].

[0050] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der AKT Aktivität in einer biologische Probe oder einem Patienten.

[0051] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Src-vermittelten Krankheit mit einem Src-Inhibitor.

[0052] Die Begriffe „Src-vermittelte Krankheit“ oder „Src-vermittelter Zustand“ bedeuten, wie hierin verwendet, eine beliebige Krankheit oder einen anderen schädlichen Zustand, von welcher(m) bekannt ist, dass Src eine Rolle spielt. Die Begriffe „Src-vermittelte Krankheit“ oder „Src-vermittelter Zustand“ bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch Behandeln mit einem Src-Inhibitor gemildert werden. Zu solchen Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Hyperkalzämie, Osteoporose, Osteoarthritis, Krebs, symptomatische Behandlung von Knochenmetastasen, und Paget Krankheit. Src Proteinkinase und seine Auswirkungen in verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717, (2000); Talamon-ti, *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); Bis-

cardi, 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)].

[0053] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der Src-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

[0054] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Lck-vermittelten Krankheit mit einem Lck-Inhibitor.

[0055] Die Begriffe „Lck-vermittelte Krankheit“ oder „Lck-vermittelter Zustand“ bedeuten, wie hierin verwendet, einen beliebigen Krankenzustand oder einen anderen schädlichen Zustand, von welcher(m) bekannt ist, dass Lck eine Rolle spielt. Die Begriffe „Lck-vermittelte Krankheit“ oder „Lck-vermittelter Zustand“ bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch Behandeln mit einem Lck-Inhibitor gemildert werden. Zu Lck-vermittelten Krankheiten oder Zuständen zählen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, Autoimmunerkrankungen wie Transplantatabstoßung, Allergien, rheumatoide Arthritis, und Leukämie. Der Zusammenhang von Lck mit verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Molina et al., Nature, 357, 161 (1992)].

[0056] Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I' oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verbindung beim Inhibieren der Lck-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

[0057] Der Begriff „pharmazeutisch annehmbarer Träger, Adjuvans, oder Vehikel“ betrifft einen nicht-toxischen Träger, ein Adjuvans, oder ein Vehikel, der/das einem Patienten zusammen mit einer Verbindung dieser Erfindung verabreicht werden kann, und welcher die pharmakologische Aktivität davon nicht zerstört.

[0058] Der Begriff „Patient“ beinhaltet menschliche und tierische Lebewesen.

[0059] Der Begriff „biologische Probe“ beinhaltet, wie hierin verwendet, ohne Einschränkung, Zellkulturen oder Extrakte davon; Enzymzubereitungen, die für in vitro Untersuchungen geeignet sind; von einem Säugtier erhaltenes Biopsie-Material oder Extrakte davon; und Blut, Speichel, Urin, Fäzes, Samen, Tränen oder andere Körperflüssigkeiten oder Extrakte davon.

[0060] Eine Menge, die wirksam ist, die Proteinkinase, zum Beispiel, Aurora-2 und GSK-3, zu inhibieren, ist eine Menge, die eine messbare Inhibierung der Kinaseaktivität hervorruft, im Vergleich zu der Aktivität des Enzyms in der Abwesenheit eines Inhibitors. Es kann ein beliebiges Verfahren verwendet werden, um die Inhibierung zu bestimmen, wie zum Beispiel, die unten beschriebenen biologischen Untersuchungsbeispiele.

[0061] Pharmazeutisch annehmbare Träger, die in diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, sind allgemein im Stand der Technik bekannt. Sie beinhalten, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumsterat, Lecithin, Serumproteine, wie humanes Serumalbumin, Puffersubstanzen, wie Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, partielle Glyceridmischungen von gesättigten pflanzlichen Fettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte, wie Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidale Kieselsäure, Magnesiumtrisilikat, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose-basierende Substanzen, Polyethylenglycol, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Polyethylenglycol und Wollfeet.

[0062] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können oral, parenteral, mittels Inhalationspray, topisch, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder über ein implantiertes Reservoir verabreicht werden. Der Begriff "parenteral" beinhaltet, wie hierin verwendet, subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekal, intrahepatisch, intraläsionale und intrakraniale Injektion- oder Infusionstechniken. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen oral, intraperitoneal oder intravenös verabreicht.

[0063] Sterile injizierbaren Formen der Zusammensetzungen dieser Erfindung können wässrige oder ölige Suspensionen sein. Diese Suspensionen können gemäß im Fach bekannter Techniken unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteral-anehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, beispielsweise eine Lösung in 1,3-Butandiol sein.

Unter den annehmbaren Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchlorid-Lösung. Zusätzlich werden sterile Fettöle als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium üblicherweise verwendet. Für diesen Zweck kann jedes milde Fettöl, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride verwendet werden. Fettsäuren, wie Ölsäure und ihre Glyceridderivate sind bei der Zubereitung von injizierbaren Zusammensetzungen nützlich, ebenso sind natürliche pharmazeutisch-akzeptable Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in ihren polyoxyethylierten Formen. Diese Öllösungen oder Suspensionen können auch ein langkettiges Alkohol-Verdünnungsmittel oder Dispergiermittel, wie Carboxymethylcellulose oder ähnliche Dispergiermittel enthalten, die für gewöhnlich in der Formulierung von pharmazeutisch-akzeptablen Dosierungsformen verwendet werden, einschließlich Emulsionen und Suspensionen. Andere häufig verwendete oberflächenaktive Stoffe, wie Tweens, Spans und andere Emulgatoren oder Bioverfügbarkeitsverstärker, die für gewöhnlich in der Herstellung von pharmazeutisch annehmbaren festen, flüssigen oder anderen Dosierungsformen verwendet werden, können für die Zwecke der Formulierung verwendet werden.

[0064] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können oral in jeder oralannehmbaren Dosierungsform verabreicht werden, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Kapseln, Tabletten, wässrige Suspensionen oder Lösungen. Im Falle von Tabletten für die orale Verwendung, zählen zu häufig verwendeten Trägern Laktose und Maisstärke. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat werden typischerweise hinzugefügt. Für die orale Verabreichung in einer Kapselform umfassen nützliche Verdünnungsmittel Laktose und getrocknete Maisstärke. Wenn wässrige Suspensionen für die orale Verwendung erforderlich sind, wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspensionsmitteln vereinigt. Wenn gewünscht können bestimmte Süsstoffe, Aroma- oder Farbstoffe auch hinzugefügt werden.

[0065] Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung in Form von Suppositorien für die rektale Verabreichung verabreicht werden. Diese können durch Mischen des Wirkstoffes mit einem geeigneten nicht-irritierenden Exzipienten hergestellt werden, welcher bei Raumtemperatur fest ist, jedoch bei rektaler Temperatur flüssig ist, und deshalb im Rektum schmelzen wird, um das Arzneimittel freizusetzen. Zu solchen Materialien zählen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglycole.

[0066] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können topisch verabreicht werden, insbesondere wenn das Behandlungsziel Bereiche und Organe einschließt, die leicht für die topische Anwendung zugänglich sind, einschließlich Augenkrankheiten, Hautkrankheiten oder Krankheiten des unteren Darmtraktes. Geeignete topische Formulierungen werden leicht für jeden(s) dieser Bereiche oder Organe hergestellt.

[0067] Eine topische Anwendung für den unteren Darmtrakt kann mit einer rektalen Suppositoriumformulierung (siehe oben) oder mit einer geeigneten Klistierformulierung bewerkstelligt werden. Topisch-transdermale Pflaster können auch verwendet werden.

[0068] Für topische Anwendungen können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Salbe formuliert werden, die den Wirkstoff in einem oder mehreren Trägern suspendiert oder aufgelöst enthält. Zu Trägern für die topische Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Mineralöl, flüssiges Vaseline, weißes Vaseline, Propylenglycol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylen-Verbindung, Emulgierwachs und Wasser. Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in eine geeignete Lotion oder Creme formuliert werden, die die Wirkstoffe in einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern suspendiert oder aufgelöst enthalten. Zu geeigneten Trägern zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylestearwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalcohol und Wasser.

[0069] Für die ophthalmische Verwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH angepasster steriler Salzlösung, oder vorzugsweise als Lösung in isotonischer, pH angepasster steriler Salzlösung, entweder mit oder ohne Konservierungsmittel, wie Benzylalkoniumchlorid formuliert werden. Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen für die ophthalmischen Anwendungen in einer Salbe, wie Vaseline formuliert werden.

[0070] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch durch nasale Aerosole oder Inhalation verabreicht werden. Solche Zusammensetzungen werden gemäß im Fach der pharmazeutischen Formulierung bekannter Techniken hergestellt und können als Lösungen in Salzlösung zubereitet werden, die Benzylalkohol oder andere geeignete Konservierungsmittel, Absorptionsförderer, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, Fluorkohlenstoffe, und/oder andere herkömmliche Auflösungs- oder Dispergiermittel ver-

wenden.

[0071] Zusätzlich zu den Verbindungen dieser Erfindung können auch pharmazeutisch annehmbare Derivate oder Pro-Pharmaka von Verbindungen dieser Erfindung in Zusammensetzungen eingesetzt werden, um die oben-identifizierten Krankheiten oder Störungen zu behandeln oder zu verhindern.

[0072] Ein „pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Pro-Pharmakon“ bedeutet ein beliebiges pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester, Salz eines Esters oder andere Derivate einer Verbindung dieser Erfindung, das nach Verabreichung an einen Empfänger in der Lage ist, entweder direkt oder indirekt, eine Verbindung dieser Erfindung oder einen inhibitorisch-aktiven Metaboliten oder Rest davon bereitzustellen. Besonders bevorzugte Derivate und Pro-Pharmaka sind jene, die die Bioverfügbarkeit der Verbindungen dieser Erfindung erhöhen, wenn solche Verbindungen einem Patienten verabreicht werden (z.B., durch Ermöglichen einer oral verabreichten Verbindung, leichter vom Blut absorbiert zu werden) oder welche die Abgabe der Stammverbindung an ein biologisches Kompartiment (z.B. das Hirn oder lymphatische System) im Bezug auf die Stammspezies erhöhen.

[0073] Pharmazeutisch annehmbare Pro-Pharmaka von Verbindungen dieser Erfindung schließen ohne Einschränkung die folgenden Derivate der vorliegenden Verbindungen ein: Ester, Aminosäureester, Phosphates-ter, Metallsalze Sulonatester, Carbamate und Amide.

[0074] Pharmazeutisch annehmbare Salze von Verbindungen dieser Erfindung schließen jene ein, die von pharmazeutisch-annehmbaren anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Zu Beispielen von geeigneten Säuresalze zählen Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzensulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Format, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Glycolat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalensulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Salicylat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat. Andere Säuren, wie Oxalsäure, obwohl sie selbst nichtpharmazeutisch annehmbar sind, können in der Herstellung von Salzen verwendet werden, die als Zwischenprodukte beim Erhalten der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nützlich sind.

[0075] Zu Salzen, die von geeigneten Basen abgeleitet sind, zählen Alkalimetalle (z.B., Natrium und Kalium), Erdalkalimetalle (z.B. Magnesium), Ammonium und $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ -Salze. Diese Erfindung zieht auch die Quaternisierung von jeder basischen Stickstoff-enthaltenden Gruppe der hierin offenbarten Verbindungen in Betracht. Wasser oder Öl-lösliche oder dispergierbare Produkte können durch eine solche Quaternisierung erhalten werden.

[0076] Die Menge an Proteinkinaseinhibitor, die mit den Trägermaterialien vereinigt werden kann, um eine Einzeldosierungsform zu erzeugen, wird von dem zu behandelnden Patienten und von der jeweiligen Verabreichungsart abhängen. Vorzugsweise sollten die Zusammensetzungen so formuliert werden, dass eine Dosierung zwischen 0,01–100 mg/kg Körpergewicht/Tag Inhibitor an einen diese Zusammensetzungen empfangenden Patienten verabreicht wird.

[0077] Es sollte verständlich sein, dass eine spezifische Dosierung und Behandlungsplan für einen bestimmten Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird, einschließlich der Aktivität der spezifischen, eingesetzten Verbindung, dem Alter, dem Körpergewicht, dem allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährung, Verabreichungszeit, Exkretionsrate, Arzneimittelkombination, und der Beurteilung des behandelnden Arztes und der Schwere der bestimmten zu behandelnden Krankheit. Die Menge des Inhibitors wird auch von der jeweiligen Verbindung in der Zusammensetzung abhängen.

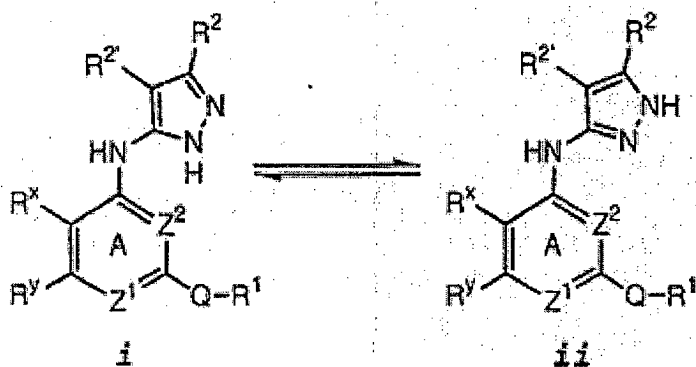
[0078] In Abhängigkeit von dem bestimmten Proteinkinase-vermittelten Zustand, der behandelt oder verhindert wird, können zusätzliche therapeutische Wirkstoffe, die normalerweise verabreicht werden, um diesen Zustand zu behandeln oder zu verhindern, zusammen mit den Inhibitoren dieser Erfindung verabreicht werden. Zum Beispiel können bei der Behandlung von Krebs andere chemotherapeutische Mittel oder andere antiproliferative Mittel mit den vorliegenden Verbindungen kombiniert werden, um Krebs zu behandeln. Zu diesen Mitteln zählen, ohne Einschränkung Adriamycin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Topotecan, Taxol, Interferone, und Platin-Derivative.

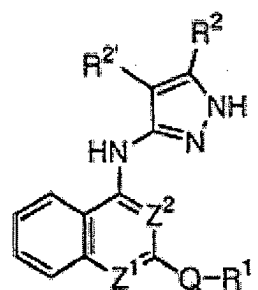
[0079] Zu anderen Beispielen von Wirkstoffen, mit denen die Inhibitoren dieser Erfindung kombiniert werden

können, zählen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Mittel zum Behandeln von Diabetes, wie Insulin oder Insulin-Analoga, in injizierbarer oder Inhalationsform, Glitazone, Alpha Glucosidase-Inhibitoren, Biguanide, Insulinsensibilisatoren und Sulfonylharnstoffe; entzündungshemmende Mittel, wie Corticosteroide, TNF Blocker, IL-1 RA, Azathioprin, Cyclophosphamid, und Sulfasalazin; immunomodulatorische and immunsuppressive Mittel, wie Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolat-Mofetil, Interferone, Corticosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin, und Sulfasalazin; Neurotrophe Faktoren, wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren, MAO-Inhibitoren, Interferone, Antikonvulsiva, Ionenkanal-Blocker, Riluzol, und Anti-Parkinson Mittel; Mittel zum Behandeln von kardiovaskulären Krankheiten, wie Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren, Diuretika, Nitrate, Calciumkanal-Blocker, und Statine; Mittel zum Behandeln von Leberkrankheiten, wie Corticosteroide, Cholestyramin, Interferone, und antivirale Mittel; Mittel zum Behandeln von Blutkrankheiten, wie Corticosteroide, antileukämische Mittel, und Wachstumsfaktoren; und Mittel zum Behandeln von Immundefizienzerkrankungen, wie Gamma-Globulin.

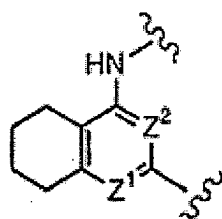
[0080] Diese zusätzlichen Mittel können getrennt von der Proteinkinase-Inhibitor-enthaltenden Zusammensetzung, als Teil eines Mehrfachdosierungsplans verabreicht werden. Alternativ können diese Mittel, zusammen mit dem Proteinkinase-Inhibitor dieser Erfindung in einer einzelnen Zusammensetzung vermischt, Teil einer Einzeldosierungsform sein.

[0081] Verbindungen dieser Erfindung können in alternativen tautomeren Formen, wie in den unten gezeigten Tautomeren i und ii, vorliegen. Wenn nichts anderes angegeben, bedeutet die Darstellung von einem der beiden Tautomere, dass das Andere eingeschlossen ist.

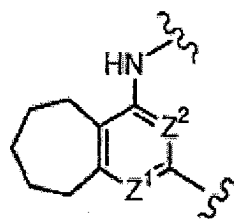




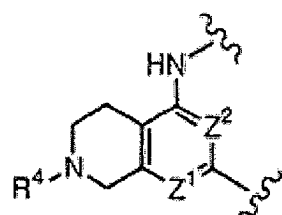
I-A



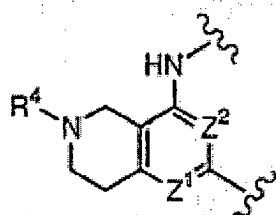
I-B



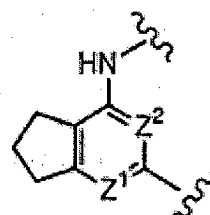
I-C



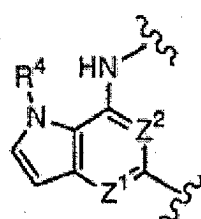
I-D



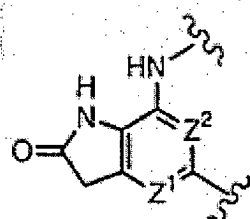
I-E



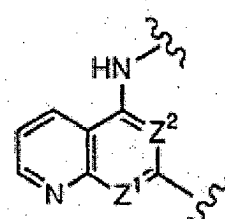
I-F



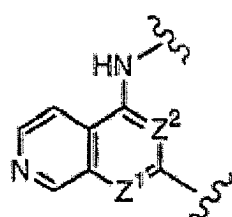
I-G



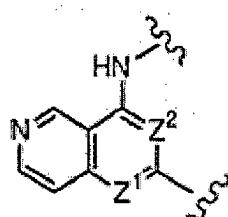
I-H



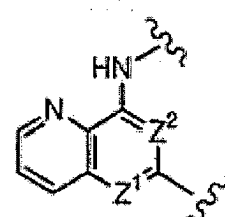
I-I



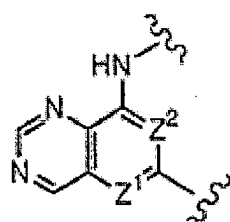
I-J



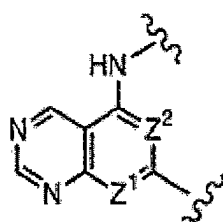
I-K



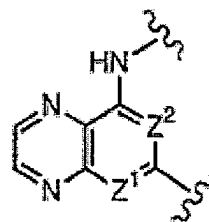
I-L



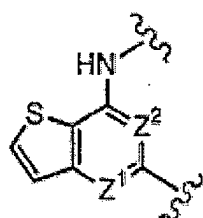
I-M



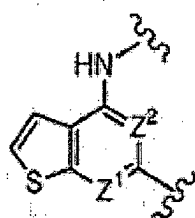
I-N



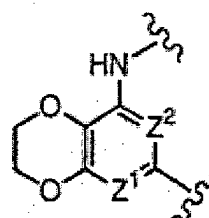
I-O



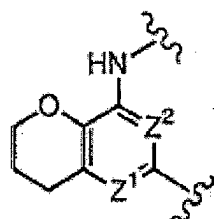
I-P



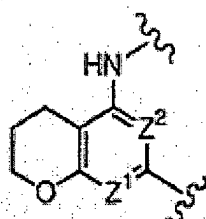
I-Q



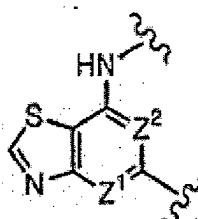
I-R



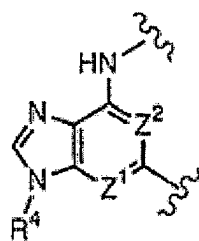
I-S



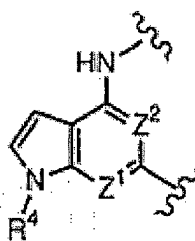
I-T



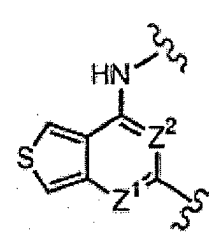
I-U



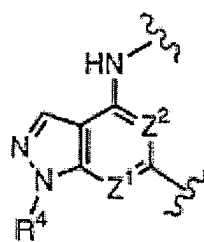
I-V



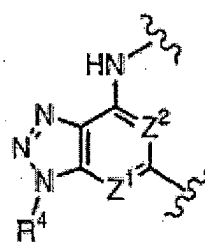
I-W



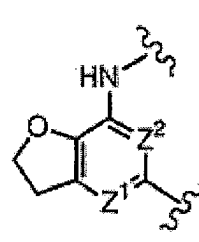
I-X



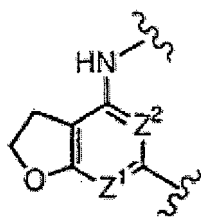
I-Y



I-Z



I-AA



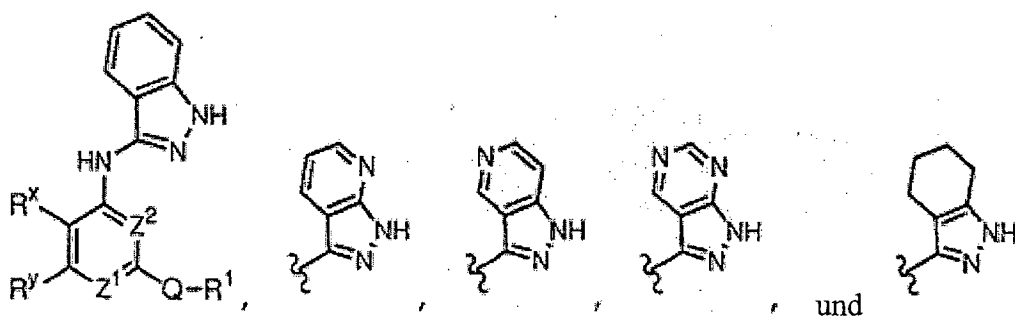
I-BB

[0082] Zu bevorzugten bicyclischen Ring A-Systemen zählen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-I, I-J, I-K, I-P, I-Q, I-V, und I-U, vorzugsweise I-A, I-B, I-D, I-E, I-J, I-P, und I-V, und am meisten bevorzugt I-A, I-B, I-D, I-E und I-J.

[0083] Im monocyclischen Ring A System zählen zu bevorzugten R^x -Gruppen, wenn vorhanden, Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C_{1-4} aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, oder Isopropyl. Bevorzugte R^y Gruppen, wenn vorhanden, beinhalten T- R^3 oder L-Z- R^3 , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, L ist -O-, -S-, $-C(R^6)_2O-$, -CO- oder $-N(R^4)-$, und R^3 ist -R, $-N(R^4)_2$, oder -OR. Zu bevorzugten R^y Gruppen zählen 5-6 gliedrige Heteroaryl- oder Heterocyclylringe, wie 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, oder Piperazinyl; C_{1-6} Aliphatisch, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl oder t-Butyl; Alkoxyalkylamino, wie Methoxyethylamino, Alkoxyalkyl, wie Methoxymethyl oder Methoxyethyl; Alkyl- oder Dialkylamino, wie Ethylamino oder Dimethylamino; Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, wie Dimethylaminopropoxy; Acetamido; und gegebenenfalls substituiertes Phenyl wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl.

[0084] Im bicyclischen Ring A-System, kann der gebildete Ring, wenn R^x und R^y zusammengefasst sind, substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, -OR, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} Aliphatisch), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, oder $-OC(=O)N(R^4)_2$, wobei R und R^4 wie oben definiert sind. Zu bevorzugten R^x/R^y Ring-Substituenten zählen -Halogen, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, $-CN$, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, $-NO_2-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$ wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C_{1-6} aliphatische Gruppe ist.

[0085] R^2 und $R^{2'}$ können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, um somit ein bicyclisches Ringsystem, welches ein Pyrazolring enthält, bereitzustellen. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring, wobei besagter kondensierter Ring gegebenenfalls substituiert ist. Diese sind beispielhaft in den folgenden Formel I-Verbindungen dargestellt, die ein Pyrazol-enthaltendes bicyclisches Ringsystem aufweisen, wobei Z^1 und Z^2 Stickstoff sind und Q Q' ist in Verbindungen der Formel I':

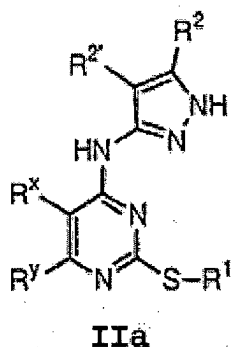


[0086] Zu bevorzugten Substituenten am kondensierten $R^2/R^{2'}$ Ring zählen ein oder mehrere der folgenden: -Halogen, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ Alkyl, $-C_{1-3}$ Halogenalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-3}$ Alkyl), $-CO_2(C_{1-3}$ Alkyl), $-CN$, $-SO_2(C_{1-3}$ Alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ Alkyl), $-NHC(O)(C_{1-3}$ Alkyl), $-C(O)NH_2$, und $-CO(C_{1-3}$ Alkyl), wobei das (C_{1-3} Alkyl) am meisten bevorzugt Methyl ist.

[0087] Wenn das Pyrazo-Ringsystem monocyclisch ist, zählen zu bevorzugten R^2 Gruppen Wasserstoff, C_{1-4}

Aliphatisch, Alkoxycarbonyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Phenylaminocarbonyl, und (N-Heterocycl)carbonyl. Zu Beispielen solcher bevorzugter R^2 Substituenten zählen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, 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 , $\text{CONH}(\text{cyclohexyl})$, $\text{CON}(\text{Et})_2$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{CONH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)$, $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON}(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2$, $\text{CO}(\text{3-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl})$, $\text{CONH}(\text{3-tolyl})$, $\text{CONH}(\text{4-tolyl})$, CONHCH_3 , $\text{CO}(\text{Morpholin-1-yl})$, $\text{CO}(\text{4-Methylpiperazin-1-yl})$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CONH_2 , und $\text{CO}(\text{Piperidin-1-yl})$. Eine bevorzugte R^2 Gruppe ist Wasserstoff.

[0088] Eine Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, die besonders zum Behandeln von Auro-ra-2-vermittelten Krankheiten nützlich ist, betrifft Verbindungen der Formel IIa:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses kondensierten durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig durch Oxo, T-R^3 , oder L-Z-R^3 substituiert ist, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig durch R^4 substituiert ist;

R^1 ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R^5 , oder V-Z-R^5 , und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R^4 ;

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

Z ist eine C_{1-4} Alkyliden-Kette;

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

[0089] R^2 und $R^{2'}$ sind unabhängig ausgewählt aus -R , -T-W-R^6 , oder R^2 und $R^{2'}$ sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses kondensierten durch R^2 und $R^{2'}$ gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN , -NO_2 , -R^7 , oder -V-R^6 , und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^2 und $R^{2'}$ gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R^4 ;

R^3 ist ausgewählt aus -R , -Halogen , -OR , -C(=O)R , $\text{-CO}_2\text{R}$, -COCOR , $\text{-COCH}_2\text{COR}$, -NO_2 , -CN , -S(O)R , $\text{-S(O)}_2\text{R}$, -SR , $\text{-N(R}^4\text{)}_2$, $\text{-CON(R}^7\text{)}_2$, $\text{-SO}_2\text{N(R}^7\text{)}_2$, -OC(=O)R , $\text{-N(R}^7\text{)COR}$, $\text{-N(R}^7\text{)CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{ Aliphatisch})$, $\text{-N(R}^4\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $\text{-C=NN(R}^4\text{)}_2$, -C=N-OR , $\text{-N(R}^7\text{)CON(R}^7\text{)}_2$, $\text{-N(R}^7\text{)SO}_2\text{N(R}^7\text{)}_2$, $\text{-N(R}^4\text{)SO}_2\text{R}$, oder $\text{-OC(=O)N(R}^7\text{)}_2$;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten

[0090] Gruppe, die ausgewählt ist aus C_{1-6} Aliphatisch, C_{6-10} Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R^4 ist unabhängig ausgewählt aus -R^7 , -COR^7 , -CO_2 (gegebenenfalls substituierter C_{1-6} Aliphatisch), $\text{-CON(R}^7\text{)}_2$, oder $\text{-SO}_2\text{R}^7$;

jeder R^5 ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphät), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

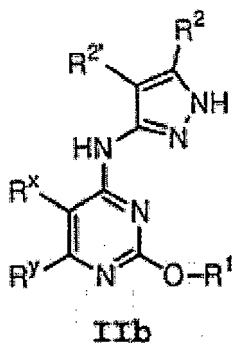
V ist -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,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

W ist -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)-, oder -CON(R⁶)-;

jeder R^6 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und

jeder R^7 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆ aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

[0091] Eine andere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IIb:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses kondensierten durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch Oxo, T- R^3 , oder L-Z- R^3 , und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig durch R^4 substituiert ist;

R^1 ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig durch Oxo, T- R^5 , oder V-Z- R^5 substituiert ist, und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig durch - R^4 substituiert ist;

T ist eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

Z ist eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

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

R^2 und R^2 sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W- R^6 , oder R^2 und R^2 sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses kondensierten durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, - R^7 , oder -V- R^6 substituiert ist, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig durch R^4 substituiert ist;

R^3 ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -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(C₁₋₆ Aliphät), -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, oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C₁₋₆ Aliphat, C₆₋₁₀ Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R⁴ ist unabhängig ausgewählt aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituierte C₁₋₆ Aliphat), -CON(R⁷)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆ Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

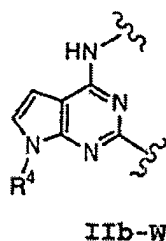
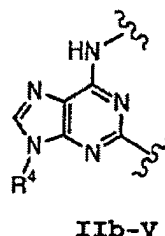
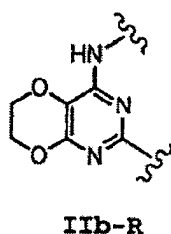
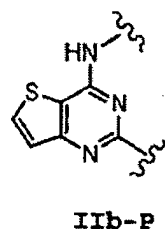
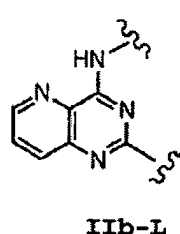
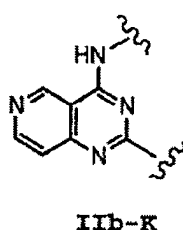
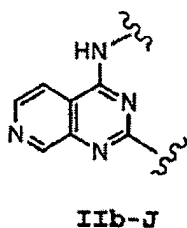
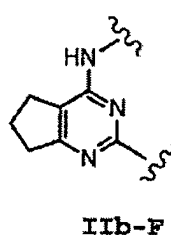
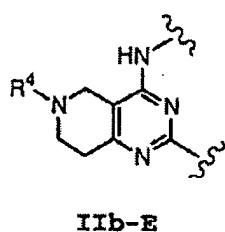
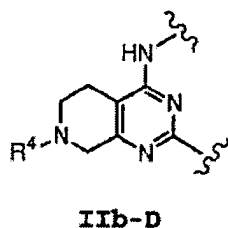
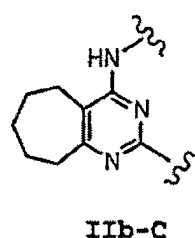
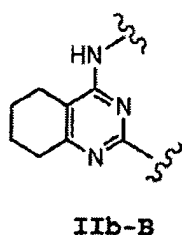
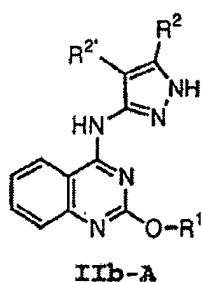
V ist -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,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

W ist -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(R⁷)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, oder -CON(R⁶)-;

jeder R⁶ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und

jeder R⁷ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁷ am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

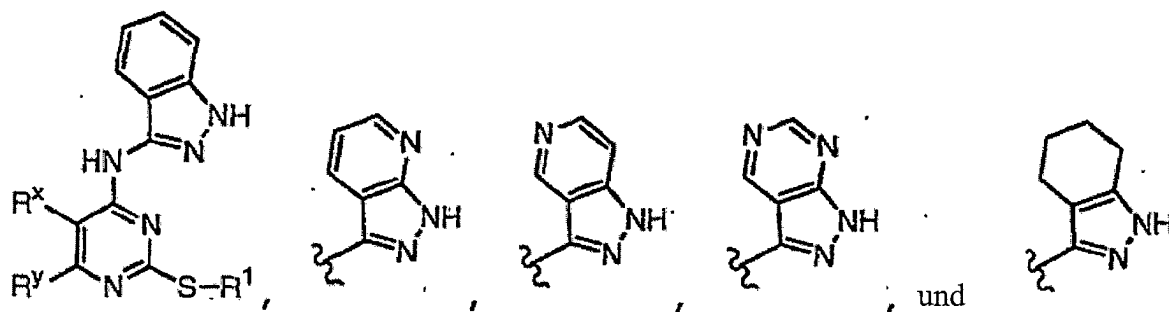
[0092] Zu bevorzugten Ringen, die durch R^x und R^y gebildet sind, zählen ein 5-, 6- oder 7-gliedriger, ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0-2 Heteroatomen, wobei besagter R^x/R^y-Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies stellt ein bicyclisches Ringsystem bereit, welches einen Pyrimidinring enthält. Beispiele von bevorzugten Pyrimidinring-Systemen der Formel IIb sind unten gezeigt.



[0093] Zu mehr bevorzugten Pyrimidinring-Systeme der Formel IIb zählen IIb-A, IIb-B, IIb-D, IIb-E, IIb-J, IIb-P und IIb-V, am meisten bevorzugt IIb-A, IIb-B, IIb-D, IIb-E und IIb-J.

[0094] Der gebildete Ring, wenn R^x und R^y zusammengefasst sind, kann substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen, -O(CH₂)_{2,4}-N(R⁴)₂, -O(CH₂)_{2,4}-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)_{2,4}-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)_{2,4}-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ 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, oder -OC(=O)N(R⁴)₂, wobei R und R⁴ wie oben definiert sind. Zu bevorzugten R^x/R^y Ring-Substituenten zählen -Halogen, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)_{2,4}-N(R⁴)₂, -O(CH₂)_{2,4}-R, -NO₂-N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C₁₋₆ aliphatische Gruppe ist.

[0095] Die R^2 und R^2 Gruppen der Formel IIb können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyklisches Ringsystem, welches ein Pyrazolring enthält, bereitgestellt wird. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind in den folgenden Formel IIb-Verbindungen mit einem Pyrazol-enhaltendem bicyklischen Ringsystem beispielhaft dargestellt:



[0096] Zu bevorzugten Substituenten am kondensierten R^2/R^2 Ring der Formel IIb zählen ein oder mehrere der Folgenden: -Halogen, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}halogenalkyl$, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}alkyl)$, $-CO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}alkyl)$, $-NHC(O)(C_{1-4}alkyl)$, $-C(O)NH_2$, und $-CO(C_{1-4}alkyl)$, wobei das $(C_{1-4}alkyl)$ eine gerade, verzweigte, oder zyklische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die $(C_{1-4}alkyl)$ Gruppe Methyl oder Ethyl.

[0097] Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel IIb monozyklisch ist, dann zählen zu bevorzugten R^2 Gruppen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, oder einer C_{1-6} aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von solchen bevorzugten R^2 Gruppen zählen H, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, i-Propyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl, und Benzyloxypropyl. Eine bevorzugte R^2 -Gruppe ist Wasserstoff.

[0098] Wenn Ring D der Formel IIb monozyklisch ist, dann zählen zu bevorzugten Ring D Gruppen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, und Pyrazinyl.

[0099] Wenn Ring D der Formel IIb bicyklisch ist, dann zählen zu den bevorzugten Ring D Gruppen Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxazolinyl, 1,8-Naphthyridinyl und Isochinolinyl.

[0100] Am Ring D der Formel IIb zählen zu bevorzugten $T-R^5$ oder $V-Z-R^5$ Substituenten-Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, gegebenenfalls substituierte C_{1-6} aliphatische Gruppe, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, und $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, $C_{1-6}aliphatic$, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu noch mehr bevorzugten R^5 Substituenten zählen $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-COOH$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-NH_2$, $-NHAc$, $-NHSO_2Me$, $-NHSO_2Et$, $-NHSO_2(n-propyl)$, $-NHSO_2(isopropyl)$, $-NHCOEt$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCO(cyclopropyl)$, $-N-HCO(isobutyl)$, $-NHCOCH_2(morpholin-4-yl)$, $-NHCOCH_2CH_2(morpholin-4-yl)$, $-NHCOCH_2CH_2CH_2(morpholin-4-yl)$, $-NHCO_2(t-butyl)$, $-NH(C_{1-4}aliphatic)$, wie $-NHMe$, $-N(C_{1-4}aliphatic)_2$, wie $-NMe_2$, OH , $-O(C_{1-4}aliphatic)$, wie $-OMe$, $C_{1-4}aliphatic$, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, oder t-Butyl, und $-CO_2(C_{1-4}aliphatic)$.

[0101] Bevorzugte Formel IIb-Verbindungen weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- R_x und R_y sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-6 gliedrigen Ring mit 0-2 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am besagten durch R^x und R^y gebildeten, kondensierten Ring unabhängig durch Oxo, $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$ substituiert ist und jeder substituierbare Ringstickstoff am besagten durch R^x und R^y gebildeten Ring unabhängig durch R^4 substituiert ist;
- R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneinheit ist;
- Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der aus einem

Aryl- oder Heteroaryl-Ring ausgewählt ist;

(d) R^2 ist -R oder -T-W- R^6 und $R^{2'}$ ist Wasserstoff; oder R^2 und $R^{2'}$ werden zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden; und

(e) R^3 ist ausgewählt aus -R, Halogen, OR oder $N(R^4)_2$.

[0102] Noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel IIb weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

(a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino-, oder Imidazoring zu bilden;

(b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8-10 gliedriger Ring ist, der ausgewählt ist aus einem Aryl- oder Heteroarylring;

(c) R^2 ist -R und $R^{2'}$ ist Wasserstoff, wobei R aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphatisch, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring ausgewählt ist; und

(d) R^3 ist ausgewählt aus -R, Halogen, OR oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphatisch, oder 5-6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder $-N(R^4)-$.

[0103] Sogar noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel IIb weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

(a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino-, oder Cyclohexoring zu bilden;

(b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist;

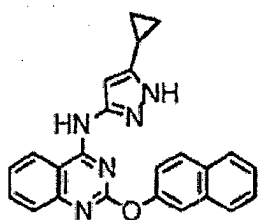
(c) R^2 ist Wasserstoff oder C_{1-4} Aliphatisch und $R^{2'}$ ist Wasserstoff;

(d) R^3 ist ausgewählt aus -R, OR oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphatisch, 5-6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder -NH-; und

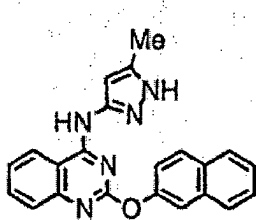
(e) Ring D ist mit bis zu drei Substituenten substituiert, die ausgewählt sind aus -Halogen, -CN, -NO₂, $-N(R^4)_2$, gegebenenfalls substituierte C_{1-6} aliphatische Gruppe, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ oder $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphatisch, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring.

[0104] Repräsentative Verbindungen der Formel IIb sind unten in Tabelle 2 gezeigt.

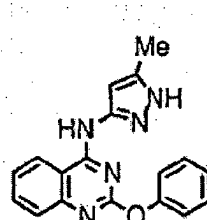
Tabelle 2



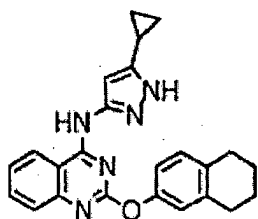
IIb-1



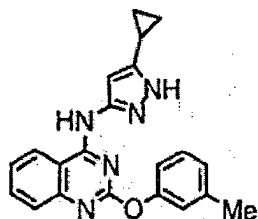
IIb-2



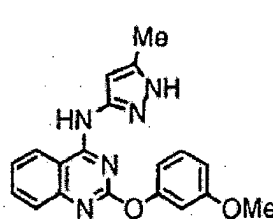
IIb-3



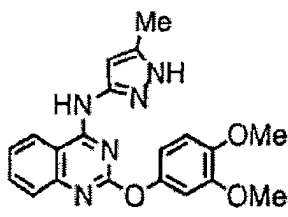
IIb-4



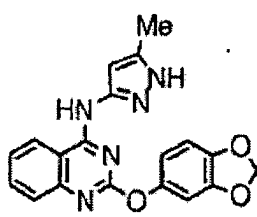
IIb-5



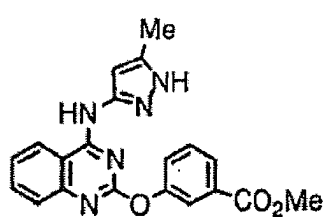
IIb-6



IIb-7



IIb-8



IIb-9

[0105] In einer anderen Ausführungsform bietet diese Erfindung eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel IIb und einen pharmazeutisch-akzeptablen Träger aufweist.

[0106] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon für die Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2- vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

[0107] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIb oder eine Zusammensetzung, welche besagte Verbindung aufweist, für die Verwendung zum Inhibieren der Aurora-2-Aktivität in einem Patienten.

[0108] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

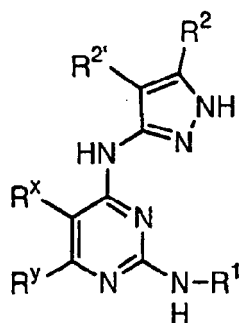
[0109] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Verbessern der Glycogensynthese und/oder zum Senken der Blut-glucosespiegel in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für Diabetes-Patienten nützlich. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, die beim Anhalten oder Verlangsamen der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Phosphorylierung von β -Catenin, die zum Behandeln der Schizophrenie nützlich ist.

[0110] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIb oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der GSK-3-Aktivität in einem Patienten.

[0111] Ein weiteres Verfahren betrifft die Hemmung von Aurora-2- oder GSK-3- Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Inkontaktbringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2- oder GSK-3-Inhibitor der Formel IIb, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon aufweist, in einer Menge, die wirksam ist, um Aurora-2 oder GSK-3 zu inhibieren.

[0112] Jeder der vorgenannten Aspekte, die auf die Hemmung von Aurora-2 oder GSK-3 oder die Behandlung einer Krankheit, die dadurch gemildert wird, ausgerichtet ist, wird vorzugsweise mit einer bevorzugten Verbindung der Formel IIb, wie oben beschrieben, ausgeführt.

[0113] Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIc:



IIc

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R³, oder L-Z-R³, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig durch R⁴ substituiert ist;

R¹ ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R⁵, oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R⁴;

T ist eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄-Alkyliden-Kette;

Z ist eine C₁₋₄-Alkyliden-Kette;

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

R² und R^{2'} sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R^{2'} sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R² und R^{2'} gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R² und R^{2'} gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R⁴;

R³ ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -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(C₁₋₆ Aliph), -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, oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C₁₋₆ Aliph, C₆₋₁₀ Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5-10 Ringatomen; jeder R⁴ ist unabhängig ausgewählt aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiert C₁₋₆ Aliph), -CON(R⁷)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R,

$-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (gegebenenfalls substituierter C_{1-6} Aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, oder $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$;

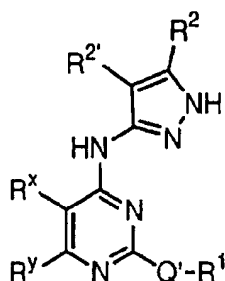
V ist $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$; $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$,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

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

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

jeder R^7 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 am selben Stickstoff werden mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

[0114] Eine weitere Ausführungsform, die besonders zum Behandeln von Aurora-2-vermittelten Krankheiten nützlich ist, betrifft Verbindungen der Formel IIId:



IIId

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Q' ist ausgewählt aus $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$, 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl oder 1,3-Cyclobutandiyl;

R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R^3 , oder L-Z-R^3 , und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig durch R^4 substituiert ist;

R^1 ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl- oder Carbocycl-, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R^5 , oder V-Z-R^5 , und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch $-\text{R}^4$;

T ist eine Valenzbindung oder eine C_{1-4} Alkyliden-Kette, wobei wenn Q' $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ ist, dann ist eine Methylengruppe dieser C_{1-4} Alkyliden-Kette gegebenenfalls durch $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, CO_2- , $\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, oder $-\text{NHCO}_2-$ ersetzt;

Z ist eine C_{1-4} Alkyliden-Kette;

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

R^2 und R^2 sind unabhängig ausgewählt aus $-\text{R}$, $-\text{T-W-R}^6$, oder R^2 und R^2 sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^2 und R^2 gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^7$, oder $-\text{V-R}^6$, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R^4 ;

R^3 ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -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(C₁₋₆ Aliphat), -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, oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierter Gruppe, die ausgewählt ist aus C₁₋₆ Aliphat, C₆₋₁₀ Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R⁴ ist unabhängig ausgewählt aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphat), -CON(R⁷)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

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

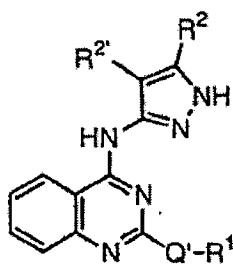
W ist -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, oder -CON(R⁶)-;

jeder R⁶ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

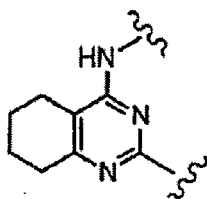
jeder R⁶ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ Gruppen am selben Kohlenstoffatom werden zusammengefasst, um einen 3-6 gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden; und

jeder R⁷ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁷ am selben Stickstoff werden mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

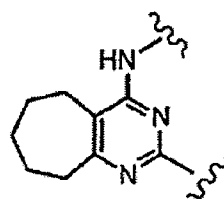
[0115] Zu bevorzugten Ringen, die durch R^x und R^y gebildet sind, zählen ein 5-, 6- oder 7-gliedriger, ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0-2 Heteroatomen, wobei besagter R^x/R^y-Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies stellt ein bicyclisches Ringsystem bereit, welches einen Pyrimidinring enthält. Beispiele von bevorzugten Pyrimidinring-Systemen der Formel IId sind unten gezeigt.



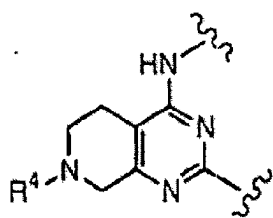
IId-A



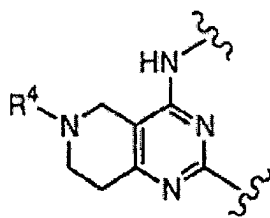
IId-B



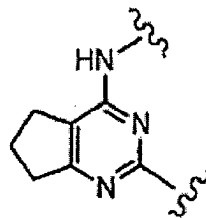
IId-C



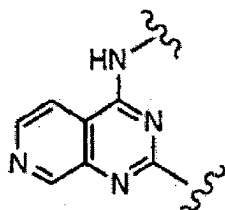
IId-D



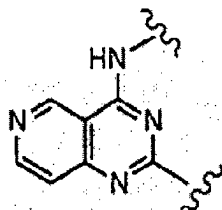
IId-E



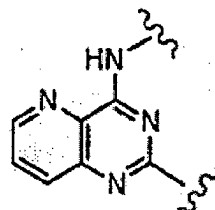
IId-F



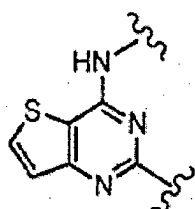
IId-J



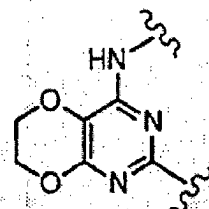
IId-K



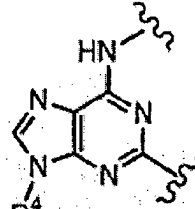
IId-L



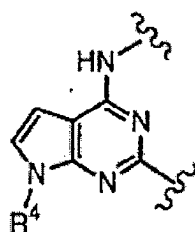
IId-P



IId-R



IId-V



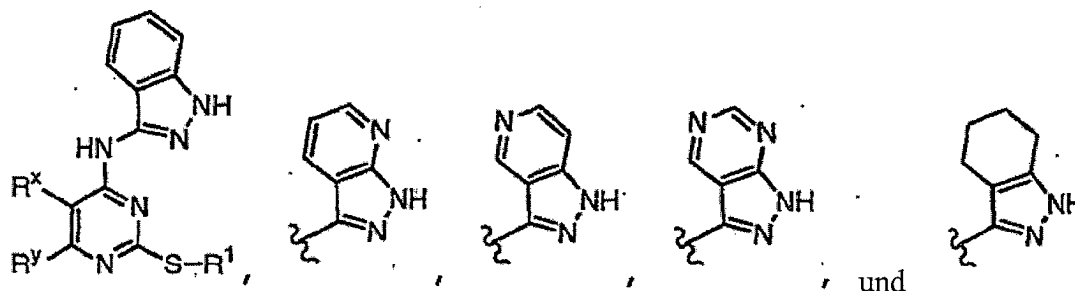
IId-W

[0116] Zu mehr bevorzugten Pyrimidinring-Systemen der Formel IId zählen IId-A, IId-B, IId-D, IId-E, IId-J, IId-P und IId-V, am meisten bevorzugt IId-A, IId-B, IId-D, IId-E und IId-J.

[0117] Der gebildete Ring, wenn R^x und R^y der Formel IId zusammengefasst sind, kann substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, -OR, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (gegebenenfalls substituierter C_{1-6} Aliphath), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, oder $-OC(=O)N(R^4)_2$, wobei R und R^4 wie oben definiert sind. Zu bevorzugten R^x/R^y Ring-Substituenten zählen -Halogen, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$ wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C_{1-6} aliphatische Gruppe ist.

[0118] Die R^2 und $R^{2'}$ Gruppen der Formel IId können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyklisches Ringsystem, welches einen Pyrazolring enthält, bereitgestellt wird. Zu

bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind in den folgenden Formel IId-Verbindungen mit einem Pyrazol-enhaltenden bizi-
klischen Ringsystem beispielhaft dargestellt:



[0119] Zu bevorzugten Substituenten am kondensierten R^2/R^2 Ring der Formel IId zählen ein oder mehrere der Folgenden: -Halogen, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ alkyl), $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, und $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wobei die $(C_{1-4}$ alkyl) eine gerade, verzweigte, oder zyklische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die $(C_{1-4}$ alkyl) Gruppe Methyl.

[0120] Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel IId monozyklisch ist, dann zählen zu bevorzugten R^2 Gruppen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, oder einer C_{1-6} aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von solchen bevorzugten R^2 Gruppen zählen H, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, i-Propyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl, und Benzyloxypropyl. Eine bevorzugte R^2 -Gruppe ist Wasserstoff.

[0121] Wenn Ring D der Formel IId monozyklisch ist, dann zählen zu bevorzugten Ring D Gruppen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, und Pyrazinyl.

[0122] Wenn Ring D der Formel IId bizi-
klisch ist, dann zählen zu den bevorzugten Ring D Gruppen Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxazolinyl, 1,8-Naphthyridinyl und Isochinolinyl.

[0123] Am Ring D der Formel IId zählen zu bevorzugten $T-R^5$ oder $V-Z-R^5$ Substituenten-Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, gegebenenfalls substituierte C_{1-6} aliphatische Gruppe, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, und $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} aliphatisch, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu noch mehr bevorzugten R^5 Substituenten zählen $-Cl$, $-Br$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-COOH$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-NH_2$, $-NHAc$, $-NHSO_2Me$, $-NHSO_2Et$, $-NHSO_2$ (n-propyl), $-NHSO_2$ (isopropyl), $-NHCOEt$, $-NHCOCH_2NHCH_3$, $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$, $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NHCO$ (cyclopropyl), $-NHCO$ (isobutyl), $-NHCOCH_2$ (morpholin-4-yl), $-NHCOCH_2CH_2$ (morpholin-4-yl), $-NHCOCH_2CH_2CH_2$ (morpholin-4-yl), $-NHCO_2$ (t-butyl), $-NH(C_{1-4}$ aliphatisch), wie $-NHMe$, $-N(C_{1-4}$ aliphatisch) $_2$, wie $-NMe_2$, OH , $-O(C_{1-4}$ aliphatisch), wie $-OMe$, C_{1-4} aliphatisch, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, oder t-Butyl, und $-CO_2(C_{1-4}$ aliphatisch).

[0124] Zu bevorzugten Q' -Gruppen der Formel IId zählen $-C(R^6)_2$ - oder 1,2-Cyclopropandiyl, wobei jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder Methyl. Eine mehr bevorzugte Q' -Gruppe ist $-CH_2$ -.

[0125] Bevorzugte Formel IId-Verbindungen weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

(a) R^x und R^y sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-6 gliedrigen Ring mit 0-2 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am besagten durch R^x und R^y gebildeten, kondensierten Ring unabhängig durch Oxo, $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$ substituiert ist und jeder substituierbare Ringstickstoff am besagten durch R^x und R^y gebildeten Ring unabhängig durch R^4 substituiert ist;

(b) R^1 ist T -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneinheit ist und wobei besagte Methyleneinheit gegebenenfalls durch $-O-$, $-NH-$ oder $-S-$ ersetzt ist;

- (c) Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der aus einem Aryl- oder Heteroaryl-Ring ausgewählt ist;
 (d) R^2 ist -R oder -T-W- R^6 und $R^{2'}$ ist Wasserstoff, oder R^2 und $R^{2'}$ werden zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden; und
 (e) R^3 ist ausgewählt aus -R, Halogen, OR oder $N(R^4)_2$.

[0126] Noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel IId weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

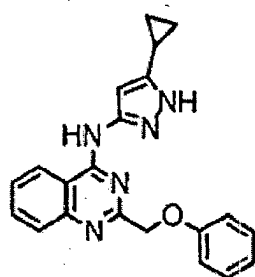
- (a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino-, oder Imidazoring zu bilden;
 (b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylenereinheit ist und wobei besagte Methylenereinheit gegebenenfalls durch -O-, ersetzt ist, und Ring D ein 5-6 gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Ring ist, der ausgewählt ist aus einem Aryl- oder Heteroarylring;
 (c) R^2 ist -R und $R^{2'}$ ist Wasserstoff, wobei R aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphat, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring ausgewählt ist;
 (d) R^3 ist ausgewählt aus -R, Halogen, OR oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphat, oder 5-6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder $-N(R^4)-$; und
 (e) Q' ist $-C(R^6)_2$ oder 1,2-Cyclopropandiyl, wobei jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder Methyl.

[0127] Sogar noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel IId weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

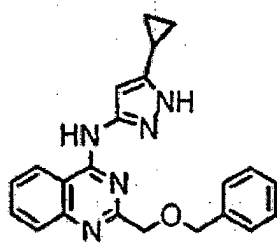
- (a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino-, oder Cyclohexoring zu bilden;
 (b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist;
 (c) R^2 ist Wasserstoff oder C_{1-4} Aliphat und $R^{2'}$ ist Wasserstoff,
 (d) R^3 ist ausgewählt aus -R, OR oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphat, 5-6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder -NH-;
 (e) Ring D ist mit bis zu drei Substituenten substituiert, die ausgewählt sind aus Halogen, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, gegebenenfalls substituierte C_{1-6} aliphatische Gruppe, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ oder $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphat, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring; und
 (f) Q' ist $-CH_2-$.

[0128] Repräsentative Verbindungen der Formel IId sind unten in Tabelle 4 gezeigt.

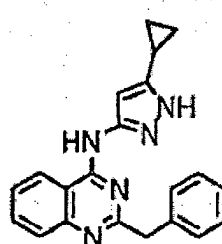
Tabelle 4



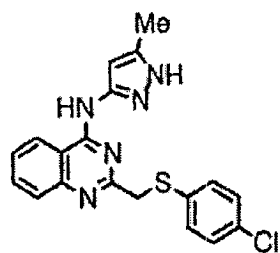
IId-1



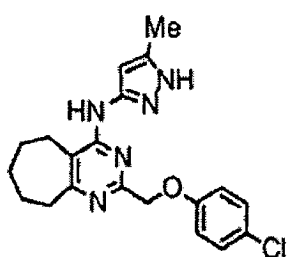
IId-2



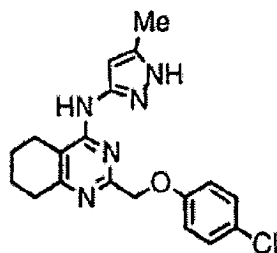
IId-3



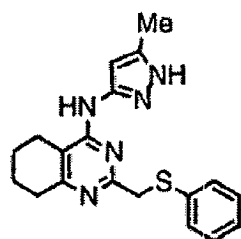
IIId-4



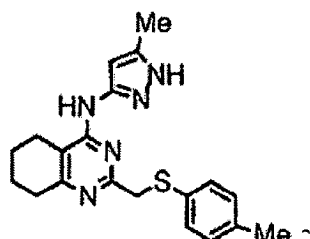
IIId-5



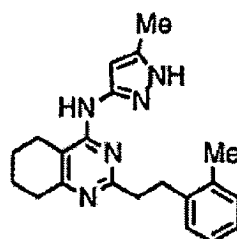
IIId-6



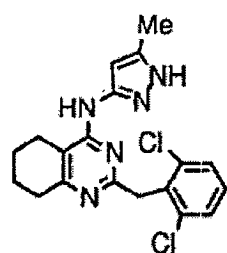
IIId-7



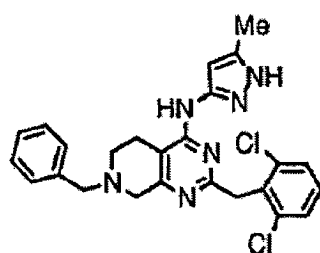
IIId-8



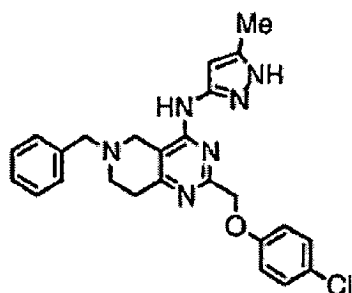
IIId-9



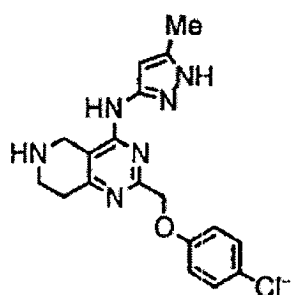
IIId-10



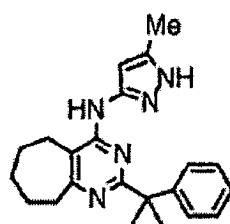
IIId-11



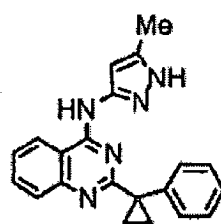
IIId-12



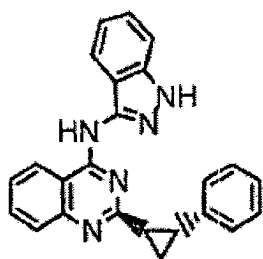
IIId-13



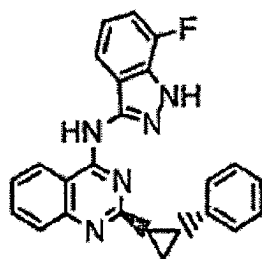
IIId-14



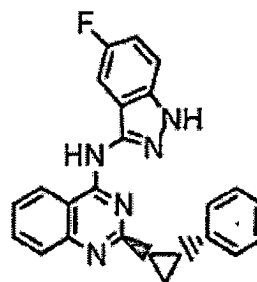
IIId-15



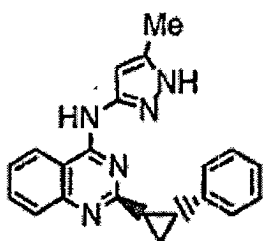
IIId-16



IIId-17



IIId-18



IIId-19

[0129] In einer anderen Ausführungsform bietet diese Erfindung eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel IId und einen pharmazeutisch-akzeptablen Träger aufweist.

[0130] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IId oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon für die Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2- vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

[0131] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IId oder eine Zusammensetzung, welche besagte Verbindung aufweist, für die Verwendung zum Inhibieren der Aurora-2-Aktivität in einem Patienten.

[0132] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IId oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

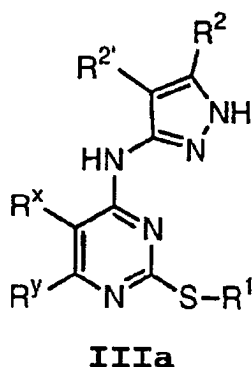
[0133] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IId oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Verbessern der Glycogensynthese und/oder zum Senken der Blutglucosespiegel in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für Diabetes-Patienten nützlich. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, die beim Anhalten oder Verlangsamen der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Phosphorylierung von β -Catenin, die zum Behandeln der Schizophrenie nützlich ist.

[0134] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IId oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der GSK-3-Aktivität in einem Patienten.

[0135] Ein weiteres Verfahren betrifft die Hemmung von Aurora-2- oder GSK-3- Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Inkontaktbringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2- oder GSK-3-Inhibitor der Formel IId, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon aufweist, in einer Menge, die wirksam ist, um Aurora-2 oder GSK-3 zu inhibieren.

[0136] Jeder der vorgenannten Aspekte, die auf die Hemmung von Aurora-2 oder GSK-3 oder die Behandlung einer Krankheit, die dadurch gemildert wird., ausgerichtet ist, wird vorzugsweise mit einer bevorzugten Verbindung der Formel IId, wie oben beschrieben, ausgeführt.

[0137] Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIa:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R^x und R^y sind unabhängig ausgewählt aus $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$;

R^1 ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, $T-R^5$, oder $V-Z-R^5$, und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch $-R^4$;

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

Z ist eine C_{1-4} Alkyliden-Kette;

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

R^2 und R^2' sind unabhängig ausgewählt aus $-R$, $-T-W-R^6$, oder R^2 und R^2' sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^2 und R^2' gebildeten, kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, oder $-V-R^6$, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^2 und R^2' gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R^4 ;

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

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

jeder R^4 ist unabhängig ausgewählt aus $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (gegebenenfalls substituierte C_{1-6} Aliphatisch), $-CON(R^7)_2$, oder $-SO_2R^7$;

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

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

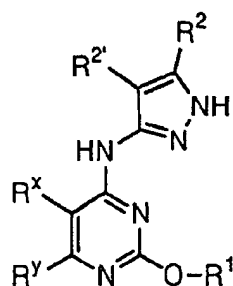
W ist $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,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

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

jeder R^7 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} aliphatischen

schen Gruppe, oder zwei R⁷ am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

[0138] Eine andere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IIIb:



IIIb

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus T-R³ oder L-Z-R³;

R¹ ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl- oder Carbocycl-, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R⁵, oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R⁴;

T ist eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

Z ist eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

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

R² und R^{2'} sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R^{2'} sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R² und R^{2'} gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R² und R^{2'} gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R⁴;

R³ ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -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 (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphath), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C₁₋₆ Aliphath, C₁₋₁₀ Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R⁴ ist unabhängig ausgewählt aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphath), -CON(R⁷)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphath), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

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

W ist -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)-, oder -CON(R⁶)-;

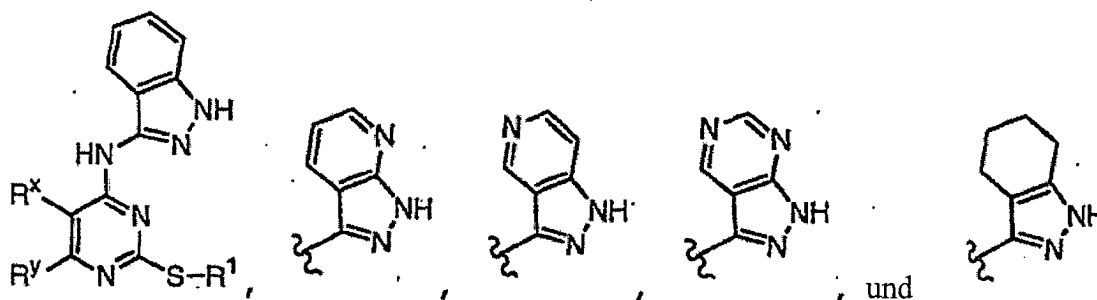
jeder R⁶ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammenge-

fasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und jeder R^7 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

[0139] Zu bevorzugten R^x Gruppen der Formel IIIb zählen Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C_{1-4} aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, oder Isopropyl.

[0140] Zu bevorzugten R^y Gruppen der Formel IIIb zählen T- R^3 oder L-Z- R^3 , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist; L -O-, -S-, oder -N(R^4)-, -C(R^6) $_2$ O-, -CO- ist, und R^3 -R-, -N(R^4) $_2$, oder -OR ist. Zu Beispielen von bevorzugten R^y Gruppen zählen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, wie Methoxyethylamino, Alkoxyalkyl, wie Methoxymethyl oder Methoxyethyl, Alkyl- oder Dialkylamino, wie Ethylamino oder Dimethylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, wie Dimethylaminopropoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl.

[0141] Die R^2 und $R^{2'}$ Gruppen der Formel IIIb können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyklisches Ringsystem, welches ein Pyrazolring enthält, bereitgestellt wird. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind in den folgenden Formel IIIb-Verbindungen mit einem Pyrazol-enhaltenden bicyklischen Ringsystem beispielhaft dargestellt:



[0142] Zu bevorzugten Substituenten am kondensierten $R^2/R^{2'}$ Ring der Formel IIIb zählen ein oder mehrere der Folgenden: -Halogen, -N(R^4) $_2$, - C_{1-4} alkyl, - C_{1-4} haloalkyl, -NO $_2$, -O(C_{1-4} alkyl), -CO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -CN, -SO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -SO $_2$ NH $_2$, -OC(O)NH $_2$, -NH $_2$ SO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -NHC(O)(C_{1-4} alkyl), -C(O)NH $_2$, und -CO(C_{1-4} alkyl), wobei das (C_{1-4} alkyl) eine gerade, verzweigte, oder zyklische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die (C_{1-4} alkyl) Gruppe Methyl.

[0143] Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel IIIb monozyklisch ist, dann zählen zu bevorzugten R^2 Gruppen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, oder einer C_{1-6} aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von solchen bevorzugten R^2 Gruppen zählen H, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, i-Propyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl, und Benzyloxypropyl. Eine bevorzugte R^2 -Gruppe ist Wasserstoff.

[0144] Wenn Ring D der Formel IIIb monozyklisch ist, dann zählen zu bevorzugten Ring D Gruppen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, und Pyrazinyl.

[0145] Wenn Ring D der Formel IIIb bicyklisch ist, dann zählen zu den bevorzugten Ring D Gruppen Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxazolinyl, 1,8-Naphthyridinyl und Isochinolinyl.

[0146] Am Ring D der Formel IIIb zählen zu bevorzugten T- R^5 oder V-Z- R^5 Substituenten-Halogen, -CN, -NO $_2$, -N(R^4) $_2$, gegebenenfalls substituierte C_{1-6} aliphatische Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO $_2$ R, -CONH(R^4), -N(R^4)COR, -N(R^4)CO $_2$ R, -SO $_2$ N(R^4) $_2$, -N(R^4)SO $_2$ R, -N(R^6)COCH $_2$ N(R^4) $_2$, -N(R^6)COCH $_2$ CH $_2$ N(R^4) $_2$, und -N(R^6)COCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N(R^4) $_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphat, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu mehr bevorzugten R^5 Substituenten zählen -Cl, -Br, -F, -CN, -CF $_3$, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH $_2$, -NHAc, -NHSO $_2$ Me, -NHSO $_2$ Et, -NHSO $_2$ (n-propyl), -NHSO $_2$ (isopropyl), -NHCOEt, -NHCOCH $_2$ NHCH $_3$, -NHCOCH $_2$ N(CO $_2$ t-Bu)CH $_3$,

-NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄aliphatic), wie -NHMe, -N(C₁₋₄aliphatic)₂, wie -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄aliphatic), wie -OMe, C₁₋₄aliphatic, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, oder t-Butyl, und -CO₂(C₁₋₄aliphatic).

[0147] Bevorzugte Formel IIIb-Verbindungen weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^x ist Wasserstoff Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C₁₋₄ aliphatische Gruppe;
- (b) R^y ist T-R³ oder L-Z-R³, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ ist -R, -N(R⁴)₂, oder -OR;
- (c) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist;
- (d) Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring; und
- (e) R² ist -R oder -T-W-R⁶ und R² ist Wasserstoff, oder R² und R² sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden.

[0148] Noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel IIIb weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

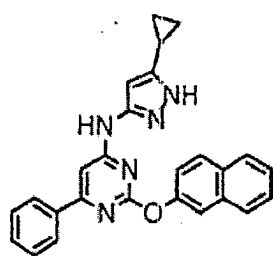
- (a) R^y ist T-R³ oder L-Z-R³, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ ist aus -R, -OR, oder -N(R⁴)₂ ausgewählt, wobei R aus Wasserstoff C₁₋₆ Aliphatic, oder 5-6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl ausgewählt ist;
- (b) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist;
- (c) Ring D ist ein 5-6 gliedriger monocyclischer oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring;
- (d) R² ist -R und R² ist Wasserstoff, wobei R aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphatic, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring ausgewählt ist; und
- (e) L ist -O-, -S-, oder -N(R⁴)-

[0149] Sogar noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel IIIb weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

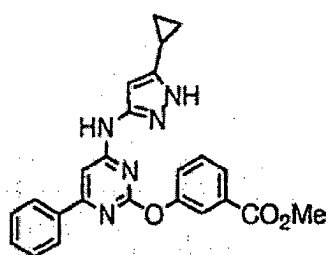
- (a) R^x ist Wasserstoff Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido;
- (b) R^y ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl;
- (c) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroaryl-Ring ist, wobei Ring D gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen, die aus -Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆ aliphatischen Gruppe, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, oder -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ ausgewählt sind, substituiert ist; und
- (d) R² ist Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes C₁₋₆ Aliphatic, und L ist -O-, -S-, oder -NH-

[0150] Repräsentative Verbindungen der Formel IIIb sind unten in Tabelle 6 gezeigt.

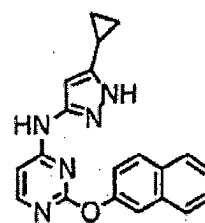
Tabelle 6



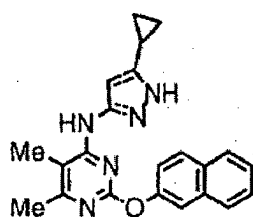
IIIb-1



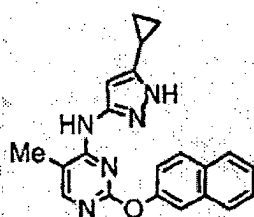
IIIb-2



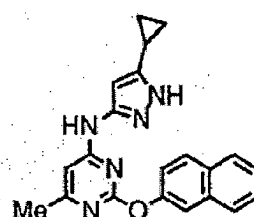
IIIb-3



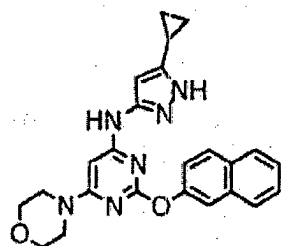
IIIb-4



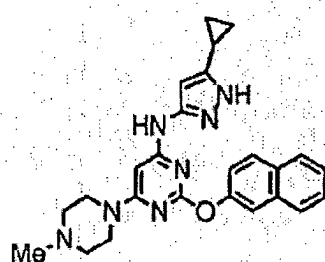
IIIb-5



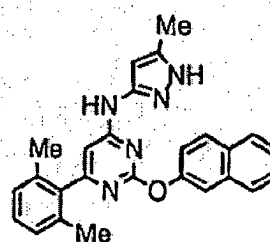
IIIb-6



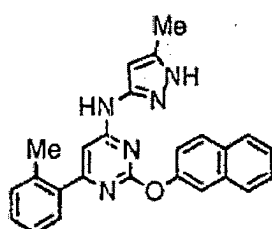
IIIb-7



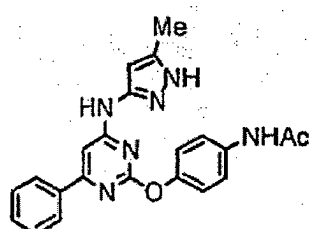
IIIb-8



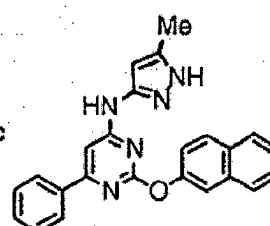
IIIb-9



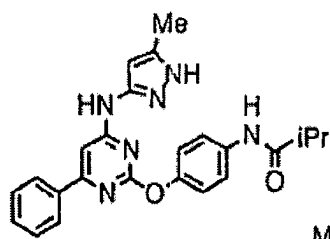
IIIb-10



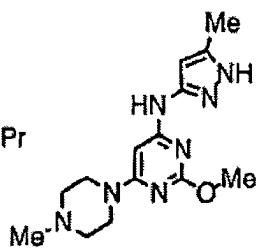
IIIb-11



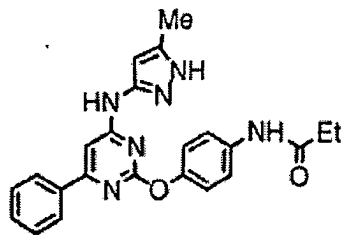
IIIb-12



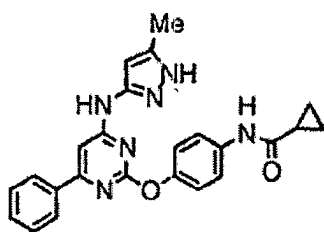
IIIb-13



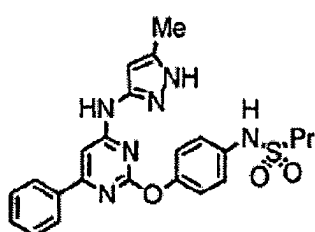
IIIb-14



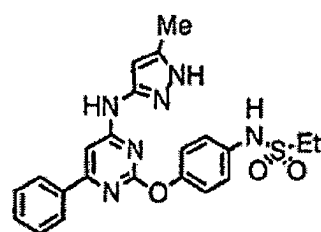
IIIb-15



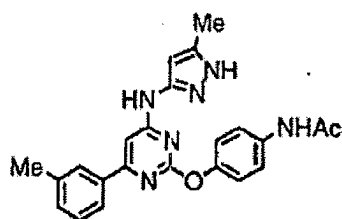
IIIb-16



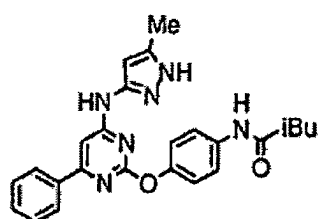
IIIb-17



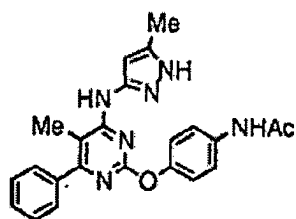
IIIb-18



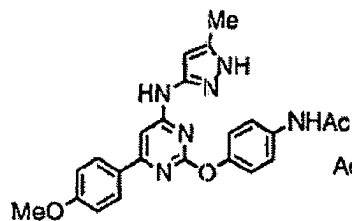
IIIb-19



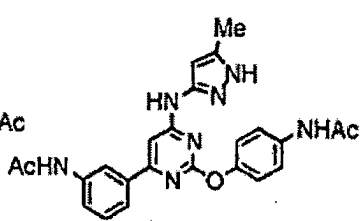
IIIb-20



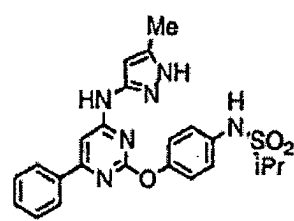
IIIb-21



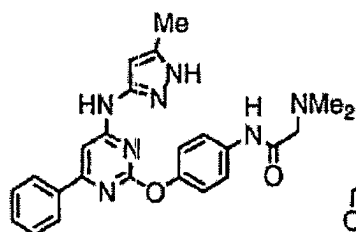
IIIb-22



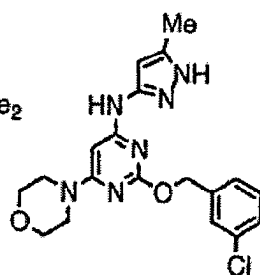
IIIb-23



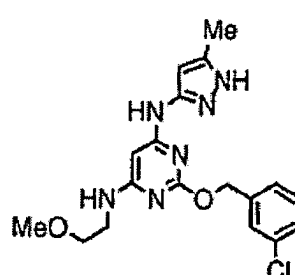
IIIb-24



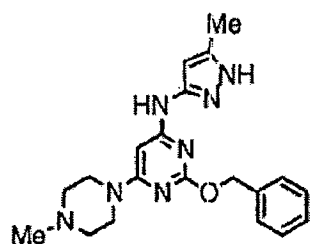
IIIb-25



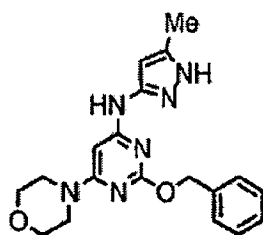
IIIb-26



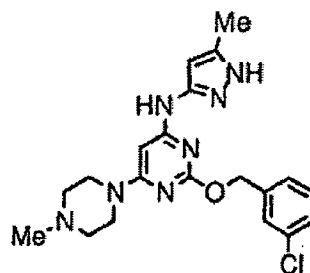
IIIb-27



IIIb-28



IIIb-29



IIIb-30

[0151] In einer anderen Ausführungsform bietet diese Erfindung eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel IIIb und einen pharmazeutisch-akzeptablen Träger aufweist.

[0152] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon für die Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

[0153] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIb oder eine Zusammensetzung, welche besagte Verbindung aufweist, für die Verwendung zum Inhibieren der Aurora-2-Aktivität in einem Patienten, welches Verfahren das Verabreichen an den Patienten aufweist.

[0154] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

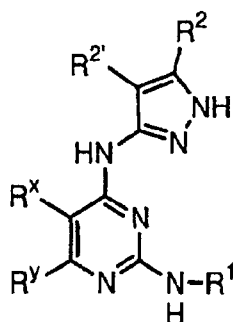
[0155] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Verbessern der Glycogensynthese und/oder zum Senken der Blutglucosespiegel in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für Diabetes-Patienten nützlich. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, die beim Anhalten oder Verlangsamen der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Phosphorylierung von β -Catenin, die zum Behandeln der Schizophrenie nützlich ist.

[0156] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIb oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der GSK-3-Aktivität in einem Patienten.

[0157] Ein weiteres Verfahren betrifft die Hemmung von Aurora-2, oder GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Inkontaktbringen der biologischen Probe mit dem Aurora 2-, oder GSK-3-Inhibitor der Formel IIIb oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon aufweist, in einer Menge, die wirksam ist, um Aurora-2 oder GSK-3 zu inhibieren.

[0158] Jeder der vorgenannten Aspekte, die auf die Hemmung von Aurora-2, oder GSK-3 oder die Behandlung einer Krankheit, die dadurch gemildert wird, ausgerichtet ist, wird vorzugsweise mit einer bevorzugten Verbindung der Formel IIIb, wie oben beschrieben, ausgeführt.

[0159] Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIc:



IIIc

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus T- R^3 oder L-Z- R^3 ;

R^1 ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt und, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T- R^5 , oder V-Z- R^5 , und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch - R^4 ;

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

Z ist eine C_{1-4} Alkyliden-Kette;

L ist -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R^6)SO₂-, -SO₂N(R^6)-, -N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -N(R^6)CO-, -N(R^6)C(O)O-, -N(R^6)CON(R^6)-, -N(R^6)SO₂N(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)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(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)SO₂N(R^6)-, oder -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-;

R^2 und R^2 sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W- R^6 , oder R^2 und R^2 sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^2 und R^2 gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, - R^7 , oder -V- R^6 , und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R^4 ;

R^3 ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^4)₂, -SO₂N(R^4)₂, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂(C_{1-6} Aliphath), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)₂, -N(R^4)SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R, oder -OC(=O)N(R^4)₂;

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

jeder R^4 ist unabhängig ausgewählt aus - R^7 , -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} Aliphath), -CON(R^7)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R^5 ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^4)₂, -SO₂N(R^4)₂, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} Aliphath), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)₂, -N(R^4)SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R, oder -OC(=O)N(R^4)₂;

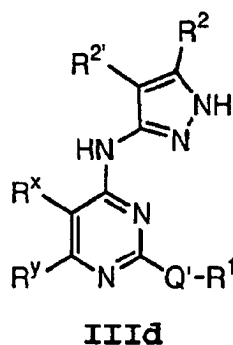
V ist -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R^6)SO₂-, -SO₂N(R^6)-, -N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -N(R^6)CO-, -N(R^6)C(O)O-, -N(R^6)CON(R^6)-, -N(R^6)SO₂N(R^6)-, -N(R^6)N(R^6)-, -C(O)N(R^6)-, -OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -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)SO₂N(R^6)-, oder -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-;

W ist -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -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)SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-, oder -CON(R^6)-;

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

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

[0160] Eine andere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IIIId:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Q' ausgewählt ist aus $-C(R^6)_2-$, 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl oder 1,3-Cyclobutandiyl;

R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus T-R³ oder L-Z-R³;

R¹ T-(Ring D) ist;

Ring D ist ein 5-1 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring; 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R⁵, oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R⁴;

T ist eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette, wobei wenn Q' $-C(R^6)_2-$ ist, ist eine Methylengruppe dieser C₁₋₄ Alkyliden-Kette gegebenenfalls durch -O-, -S-, N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO₂-, CO₂-, OC(O)-, -OC(O)NH-, oder -NHCO₂ ersetzt.

[0161] Z ist eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

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

R² und R^{2'} sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R^{2'} sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R² und R^{2'} gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R² und R^{2'} gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R⁴;

R³ ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -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(C₁₋₆ Aliphat), -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, oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C₁₋₆ Aliphat, C₆₋₁₀ Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R⁴ ist unabhängig ausgewählt aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆ Aliphat), -CON(R⁷)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆ Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

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

W ist -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)-, oder -CON(R⁶)-;

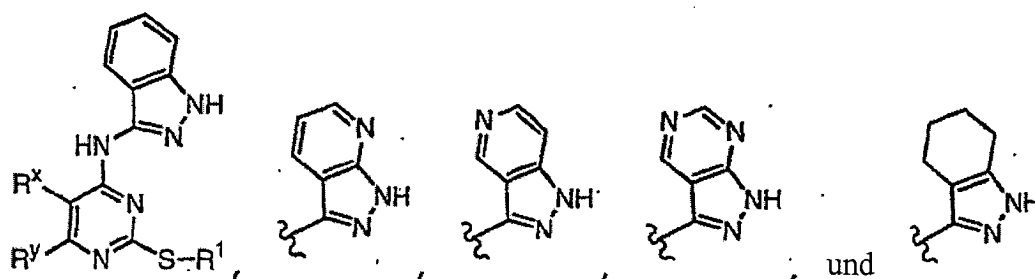
jeder R⁶ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammenge-

fasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden; jeder R^6 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder eine C_{1-4} aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 am selben Kohlenstoffatom sind zusammengefasst, um einen 3-6 gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden; und jeder R^7 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

[0162] Zu bevorzugten R^x Gruppen der Formel III d zählen Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C_{1-4} aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, oder Isopropyl.

[0163] Zu bevorzugten R^y Gruppen der Formel III d zählen T- R^3 oder L-Z- R^3 , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist; L -O-, -S-, oder -N(R^4)-, -C(R^6) $_2$ O-, -CO- ist, und R^3 -R-, -N(R^4) $_2$, oder -OR ist. Zu Beispielen von bevorzugten R^y Gruppen zählen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, wie Methoxyethylamino, Alkoxyalkyl, wie Methoxymethyl oder Methoxyethyl, Alkyl- oder Dialkylamino, wie Ethylamino oder Dimethylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, wie Dimethylaminopropoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl.

[0164] Die R^2 und $R^{2'}$ Gruppen der Formel III d können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyklisches Ringsystem, welches ein Pyrazolring enthält, bereitgestellt sind. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind in den folgenden Formel III d-Verbindungen mit einem Pyrazol-enhaltenden bicyklischen Ringsystem beispielhaft dargestellt:



[0165] Zu bevorzugtem Substituenten am kondensierten $R^2/R^{2'}$ Ring der Formel III d zählen einer oder mehrere der Folgenden: -Halogen, -N(R^4) $_2$, - C_{1-4} alkyl, - C_{1-4} haloalkyl, -NO $_2$, -O(C_{1-4} alkyl), -CO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -CN, -SO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -SO $_2$ NH $_2$, -OC(O)NH $_2$, -NH $_2$ SO $_2$ (C_{1-4} alkyl), -NHC(O)(C_{1-4} alkyl), -C(O)NH $_2$, and -CO(C_{1-4} alkyl), wobei das (C_{1-4} alkyl) eine gerade, verzweigte, oder zyklische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die (C_{1-4} alkyl) Gruppe Methyl.

[0166] Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel III d monozyklisch ist, dann zählen zu bevorzugten R^2 Gruppen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, oder einer C_{1-6} aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von solchen bevorzugten R^2 Gruppen zählen H, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, i-Propyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl, und Benzyloxypropyl. Eine bevorzugte $R^{2'}$ -Gruppe ist Wasserstoff.

[0167] Wenn Ring D der Formel III d monozyklisch ist, dann zählen zu bevorzugten Ring D Gruppen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, und Pyrazinyl.

[0168] Wenn Ring D der Formel III d bicyklisch ist, dann zählen zu den bevorzugten Ring D Gruppen Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Benimidazolyl, Chinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxazolinyl, 1,8-Naphthyridinyl und Isochinolinyl.

[0169] Am Ring D der Formel III d zählen zu bevorzugten T- R^5 oder V-Z- R^5 Substituenten-Halogen, -CN, -NO $_2$, -N(R^4) $_2$, gegebenenfalls substituierte C_{1-6} aliphatische Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO $_2$ R, -CONH(R^4), -N(R^4)COR, -N(R^4)CO $_2$ R, -SO $_2$ N(R^4) $_2$, -N(R^4)SO $_2$ R, -N(R^6)COCH $_2$ N(R^4) $_2$, -N(R^6)COCH $_2$ CH $_2$ N(R^4) $_2$, und -N(R^6)COCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N(R^4) $_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} aliphatisch, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu noch mehr bevorzugten R^5 Substituenten zählen -Cl, -Br, -F, -CN, -CF $_3$, -COOH, -CONHMe, -CONH $_2$, -NH $_2$, -NHAc, -NHSO $_2$ Me, -NHSO $_2$ Et,

-NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄aliphatic), wie -NHMe, -N(C₁₋₄aliphatic)₂, wie -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄aliphatic), wie -OMe, C₁₋₄aliphatic, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, oder t-Butyl, und -CO₂(C₁₋₄aliphatic).

[0170] Zu bevorzugten Q'-Gruppen der Formel III d zählen -C(R⁶)₂ oder 1,2-Cyclopropandiyl, wobei jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder Methyl. Eine mehr bevorzugte Q'-Gruppe ist -CH₂-.

[0171] Bevorzugte Formel III d-Verbindungen weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^x ist Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C₁₋₄ aliphatische Gruppe;
- (b) R^y ist T-R³ oder L-Z-R³, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ ist -R, -N(R⁴)₂, oder -OR;
- (c) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist und wobei besagte Methyleneneinheit gegebenenfalls durch -O-, -NH- oder -S ersetzt ist;
- (d) Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring; und
- (e) R² ist -R oder -T-W-R⁶ und R^{2'} ist Wasserstoff, oder R² und R^{2'} werden zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden.

[0172] Noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel III d weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

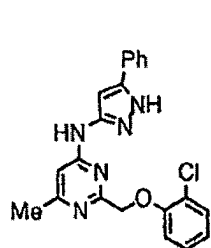
- (a) R^y ist T-R³ oder L-Z-R³, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ ist aus -R, -OR, oder -N(R⁴)₂ ausgewählt, wobei R aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphatic, oder 5-6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl ausgewählt ist;
- (b) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist;
- (c) Ring D ist ein 5-6 gliedriger monocyclischer oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring;
- (d) R² ist -R und R^{2'} ist Wasserstoff, wobei R aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphatic, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5-6 gliedrigen heterocyclischen Ring ausgewählt ist;
- (e) L ist -O-, -S-, oder -N(R⁴); und
- (f) Q' ist -C(R⁶)₂ oder 1,2-Cyclopropandiyl, wobei jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder Methyl.

[0173] Sogar noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel III d weisen ein oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

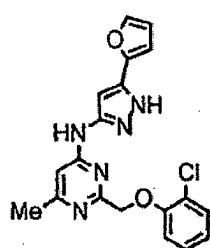
- (a) R^x ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido;
- (b) R^y ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl;
- (c) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroaryl-Ring ist, wobei Ring D gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen, die aus -Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituierte C₁₋₆ aliphatische Gruppe, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, oder -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ ausgewählt sind, substituiert ist;
- (d) R² ist Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes C₁₋₆ Aliphatic; und L ist -O-, -S-, oder -NH-; und
- (e) Q' ist -CH₂-.

[0174] Repräsentative Verbindungen der Formel III d sind unten in Tabelle 8 gezeigt.

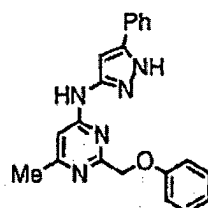
Tabelle 8



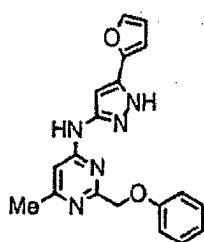
IIIId-1



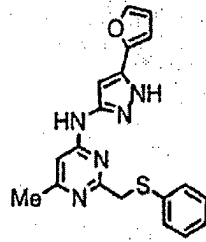
IIIId-2



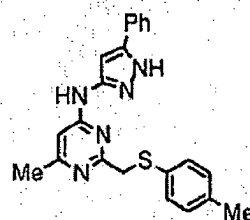
IIIId-3



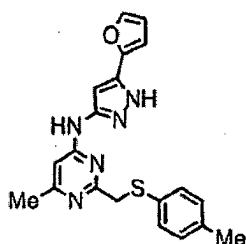
IIIId-4



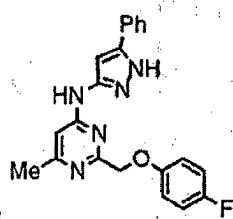
IIIId-5



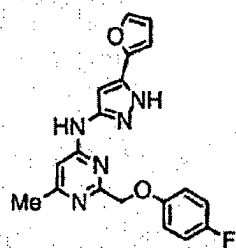
IIIId-6



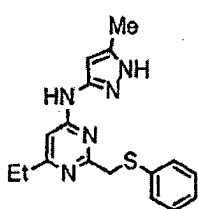
IIIId-7



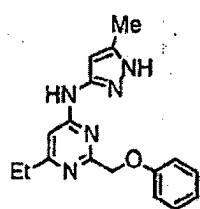
IIIId-8



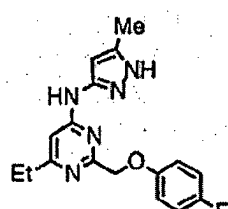
IIIId-9



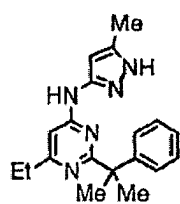
IIIId-10



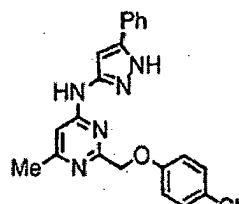
IIIId-11



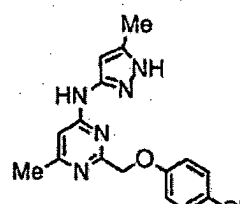
IIIId-12



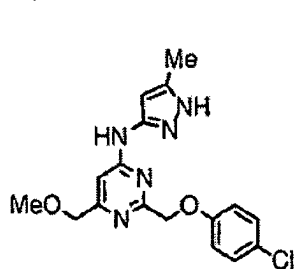
IIIId-13



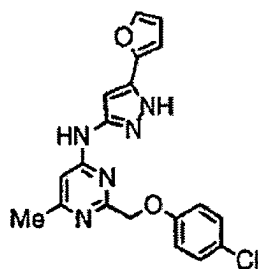
IIIId-14



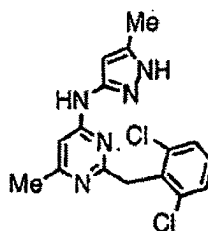
IIIId-15



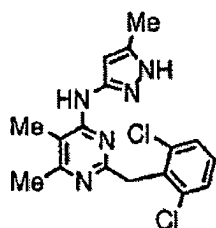
IIIId-16



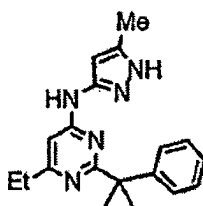
IIIId-17



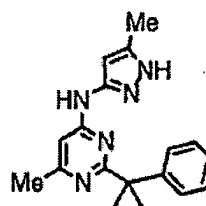
IIIId-18



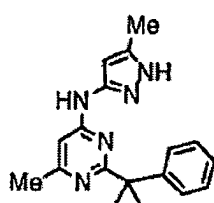
IIIId-19



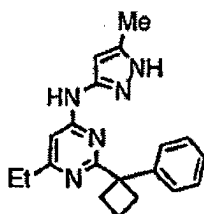
IIIId-20



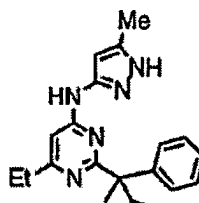
IIIId-21



IIIId-22



IIIId-23



IIIId-24

[0175] In einer anderen Ausführungsform bietet diese Erfindung eine Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel IIIId und einen pharmazeutisch-akzeptablen Träger aufweist.

[0176] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIId oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon für die Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

[0177] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIId oder eine Zusammensetzung, welche besagte Verbindung aufweist, für die Verwendung zum Inhibieren der Aurora-2-Aktivität in einem Patienten.

[0178] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIId oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

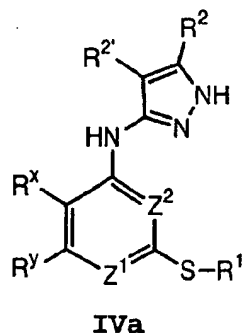
[0179] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIId oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Verbessern der Glycogensynthese und/oder zum Senken der Blutglucosespiegel in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für Diabetes-Patienten nützlich. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, die beim Anhalten oder Verlangsamen der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Phosphorylierung von β -Catenin, die zum Behandeln der Schizophrenie nützlich ist.

[0180] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIIId oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der GSK-3-Aktivität in einem Patienten.

[0181] Ein weiteres Verfahren betrifft die Hemmung von Aurora-2 oder GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Inkontaktbringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2, oder GSK-3-Inhibitor der Formel III d oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon aufweist, in einer Menge, die wirksam ist, um die Aurora-2 oder GSK-3 zu inhibieren.

[0182] Jeder der vorgenannten Aspekte, die auf die Hemmung von Aurora-2- oder GSK-3 oder die Behandlung einer Krankheit, die dadurch gemildert wird, ausgerichtet ist, wird vorzugsweise mit einer bevorzugten Verbindung der Formel III d, wie oben beschrieben, ausgeführt.

[0183] Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IV a:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Z¹ ist Stickstoff oder C-R⁸ und Z² ist Stickstoff oder CH, wobei eines von Z¹ oder Z² Stickstoff ist;

R^x und R^y sind unabhängig ausgewählt aus T-R³ oder L-Z-R³, oder R^x und R^y sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R³, oder L-Z-R³, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig durch R⁴ substituiert ist;

R¹ ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R⁵, oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R⁴;

T ist eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

Z ist eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

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

R² und R^{2'} sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R^{2'} sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R² und R^{2'} gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R² und R^{2'} gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R⁴;

R³ ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -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(C₁₋₆ Aliphät), -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, oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C₁₋₆ Aliphät, C₆₋₁₀ Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R⁴ ist unabhängig ausgewählt aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆ Aliphät), -CON(R⁷)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R^5 ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphath), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

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

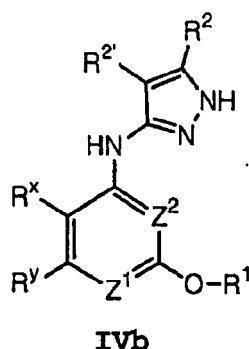
W ist -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, oder -CON(R⁶)-;

jeder R^6 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

jeder R^7 ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆ aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und

R^8 ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphath), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂.

[0184] Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft die Verbindungen der Formel IVb:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Z^1 Stickstoff oder C- R^8 ist und Z^2 Stickstoff oder CH ist, wobei eines von Z^1 oder Z^2 Stickstoff ist;

R^x und R^y sind unabhängig ausgewählt aus T- R^3 oder L-Z- R^3 , oder R^x und R^y sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff an diesem durch R^x und R^y gebildeten, kondensierten Ring unabhängig substituiert ist durch Oxo, T- R^3 , oder L-Z- R^3 , und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig durch R^4 substituiert ist;

R^1 ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl- oder Carbocycl-, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff von Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T- R^5 , oder V-Z- R^5 , und jeder substituierbare Ringstickstoff von Ring D unabhängig durch - R^4 substituiert ist;

T ist eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

Z ist eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

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

R^2 und R^2 sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W- R^6 , oder R^2 und R^2 sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten

ten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^2 und R^2 gebildeten, kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, oder $-V-R^6$, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig durch R^4 substituiert ist;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C_{1-6} Aliphat, C_{6-10} Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen oder einem Heterocycl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R^4 ist unabhängig ausgewählt aus $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} Aliphat), $-CON(R^7)_2$, oder $-SO_2R^7$;

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

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

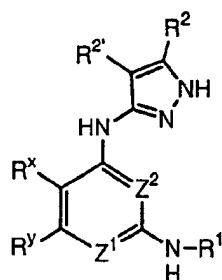
W ist $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,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

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

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

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

[0185] Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft die Verbindungen der Formel IVc:



IVc

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Z^1 Stickstoff oder $C-R^8$ ist und Z^2 Stickstoff oder CH ist, wobei eines von Z^1 oder Z^2 Stickstoff ist;

R^x und R^y sind unabhängig ausgewählt aus $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$, oder R^x und R^y sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff an diesem durch R^x und R^y gebildeten, kondensierten Ring unabhängig substituiert ist durch Oxo, $T-R^3$, oder $L-Z-R^3$, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R^4 ;

R^1 T-(Ring D) ist;

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist

aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff von Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R⁵, oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare Ringstickstoff von Ring D unabhängig substituiert ist durch -R⁴;

T ist eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

Z ist eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

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

R² und R² sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R² sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R² und R² gebildeten, kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R² und R² gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R⁴;

R³ ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -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(C₁₋₆ Aliphat), -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, oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C₁₋₆ Aliphat, C₆₋₁₀ Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R⁴ ist unabhängig ausgewählt aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂(gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆ Aliphat), -CON(R⁷)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆ Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

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

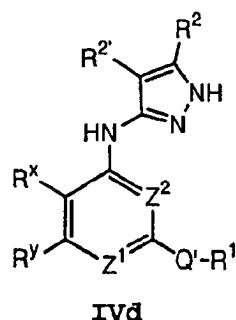
W ist -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, oder -CON(R⁶)-;

jeder R⁶ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocyclyl oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

jeder R⁷ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁷ am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocyclyl oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und

R⁸ ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₄ Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂.

[0186] Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IVd:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Z¹ Stickstoff oder C-R⁸ ist und Z² Stickstoff oder CH ist, wobei eines von Z¹ oder Z² Stickstoff ist;

Q' ist ausgewählt aus -C(R⁶)₂-, 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl oder 1,3-Cyclobutandiyl;

R^x und R^y sind unabhängig ausgewählt aus T-R³ oder L-Z-R³, oder R^x und R^y sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R³, oder L-Z-R³, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig durch R⁴ substituiert ist;

R¹ ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R⁵, oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R⁴;

T ist eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette; wobei wenn Q' -C(R⁶)₂- ist, ist eine Methylengruppe dieser C₁₋₄ Alkyliden-Kette gegebenenfalls durch -O-, -S-, N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, oder NHCO₂ ersetzt;

Z ist eine C₁₋₄ Alkyliden-Kette;

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

R² und R² sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R² sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R² und R² gebildeten, kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R² und R² gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R⁴;

R³ ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -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(C₁₋₆ Aliphät), -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, oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C₁₋₆ Aliphät, C₆₋₁₀ Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R⁴ ist unabhängig ausgewählt aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphät), -CON(R⁷)₂, oder -SO₂R⁷;

jeder R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphät), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂;

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

W ist -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)-, oder -CON(R⁶)-;

jeder R⁶ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden;

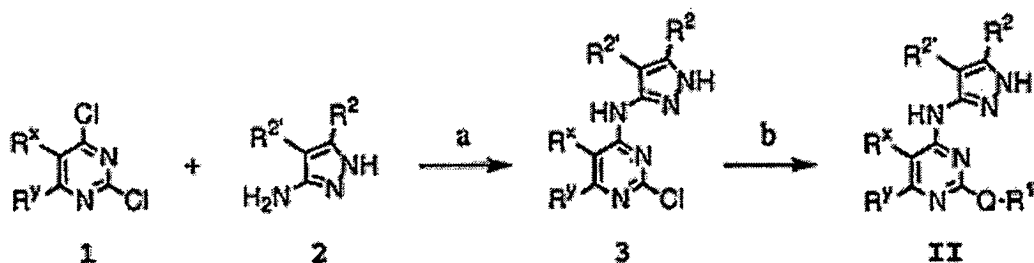
jeder R⁶ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer C₁₋₄ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ am selben Kohlenstoffatom sind zusammengefasst, um einen 3-6 gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden;

jeder R⁷ ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆ aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁷ am selben Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und

R⁸ ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆ Aliphät), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, oder -OC(=O)N(R⁴)₂.

[0187] Die Verbindungen dieser Erfindung können im Allgemeinen mittels Verfahren hergestellt werden, die Fachleuten für analoge Verbindungen bekannt sind, wie durch die allgemeinen Schemata I-VII, die allgemeinen nachfolgenden Verfahren und durch die präparativen Beispiele später dargestellt ist.

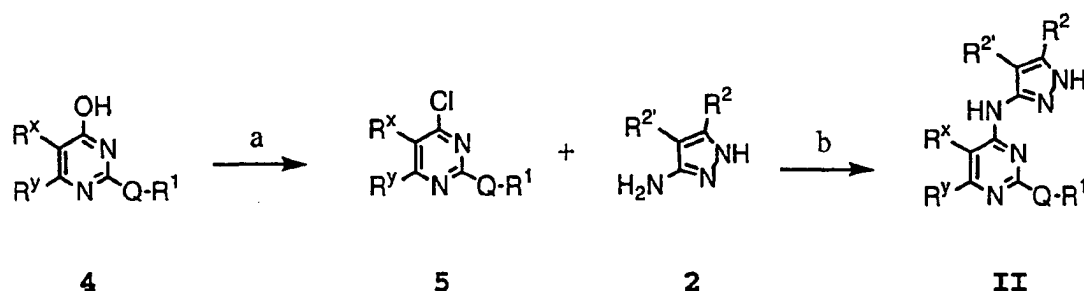
Schema I



Reagenzien: (a) EtOH, Et₃N, Raumtemperatur; (b) R¹-QH (Q=S, NH oder O) oder R¹-CH₂-M/Katalysator (M ist Al oder Mg oder Sn, Katalysator = Pd⁰ oder Ni⁰)

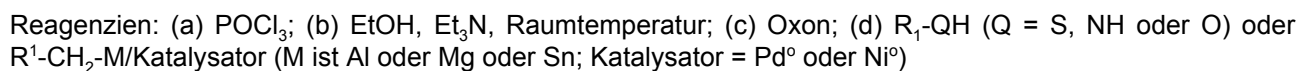
[0188] Schema I, oben, zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen. Das dichlorierte Ausgangsmaterial 1 kann mittels Verfahren hergestellt werden, die jenen ähnlich sind, die berichtet wurden in J. Indian. Chem. Soc, 61, 690–693 (1984) oder in J. Med. Chem., 37, 3828–3833 (1994). Die Reaktion von 1 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2, in einer Art und Weise wie in Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 11, 1175–1180, (2000) oder in J. Het. Chem, 21, 1161–1167, (1984) beschrieben ist, liefert das vielseitige Monochlor-Zwischenprodukt 3. Die Bedingungen für das Verdrängen der Chlor-Gruppe von 3 durch R¹-Q wird von der Natur des Q Linkeranteils abhängen und sind im Allgemeinen mit Fach bekannt. Siehe zum Beispiel J. Med. Chem, 38, 14, 2763–2773, (1995) (wo Q ein N-Link ist), oder Chem. Pharm. Bull., 40, 1, 227–229, (1992) (S-Link), oder J. Het. Chem., 21, 1161–1167, (1984) (O-Link) oder Bioorg. Med. Chem. Lett, 8, 20, 2891–2896, (1998) (C-Link).

Schema II



Reagenzien: a) POCl₃, Pr₃N, 110°C; (b) EtOH, Et₃N, Raumtemperatur.

[0189] Schema II, oben, zeigt einen alternativen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen. Das Ausgangsmaterial 4 kann auf eine ähnliche Weise zu jener hergestellt werden, die für analoge Verbindungen beschrieben ist. Siehe Chem. Heterocycl. Compd., 35, 7, 818–820 (1999) (wo Q ein N-Link ist), Indian J. Chem. Sect. B, 22, 1, 37–42 (1983) (N-Link), Pestic. Sci, 47, 2, 103–114 (1996) (O-Link), J. Med. Chem., 23, 8, 913–918 (1980) (S-Link), oder Pharmazie, 43, 7, 475–476 (1988) (C-Link). Die Chlorierung von 4 liefert Zwischenprodukt 5. Siehe J. Med. Chem., 43, 22, 4288–4312 (2000) (Q ist ein N-Link), Pestic. Sci, 47, 2, 103–114 (1996) (O-Link), J. Med. Chem., 41, 20, 3793–3803 (1998) (S-Link), oder J. Med. Chem., 43, 22, 4288–4312 (2000) (C-Link). Verdrängung der 4-Cl-Gruppe des Zwischenprodukts 5 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2, um die Verbindungen dieser Erfindung bereitzustellen, kann gemäß den für analoge Verbindungen bekannten Verfahren durchgeführt werden. Siehe J. Med. Chem., 38, 14, 2763–2773 (1995) (wo Q ein N-Link ist), Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 4, 421–424 (1997) (O-Link), Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 703–706 (2000) (S-Link), oder J. Med. Chem., 41, 21, 4021–4035 (1998) (C-Link).



[0190] Schema III, oben, zeigt einen anderen alternativen Weg zum Herstellen der vorliegenden Verbindungen. Das Ausgangsmaterial 6 kann chloriert werden, um Zwischenprodukt 7 bereitzustellen. Verdrängung der 4-Chlor-Gruppe in 7 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2 ergibt Zwischenprodukt 8 welches, nach der Oxidation der Methylsulfanyl-Gruppe, das Methylsulfon 9 liefert. Die Methylsulfonyl-Gruppe von 9 kann leicht mit R¹-QH verdrängt werden, um das gewünschte Produkt I zu ergeben. Siehe J. Am. Chem. Soc., 81, 5997–6006 (1959) (wo Q ein N-Link ist) oder in Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 821–826 (2000) (S-Link).

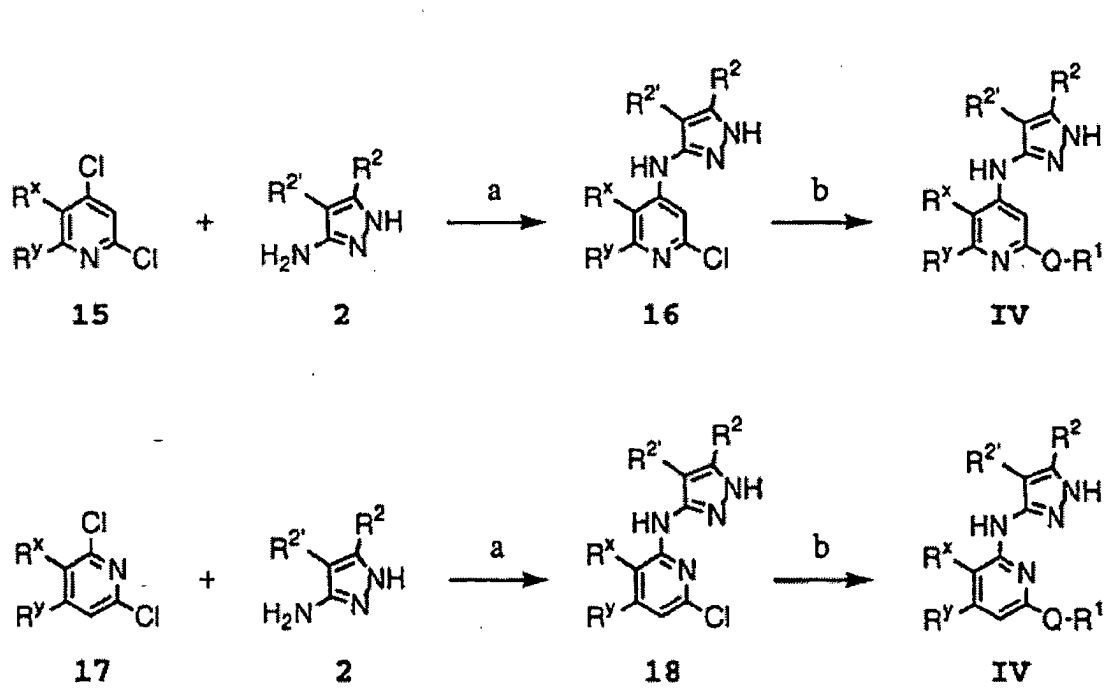
Schema IV



Reagenzien: (a) POCl_3 ; (b) EtOH , Et_3N , Raumtemperatur; (c) $\text{R}^y\text{-H}$ ($\text{R} = \text{S}$, NH oder O); (d) Oxon; (e) $\text{R}^1\text{-QH}$ ($\text{Q} = \text{S}$, NH oder O) oder $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /Katalysator (M ist Al oder Mg oder Sn , Katalysator = Pd^0 oder Ni^0)

[0191] Schema IV, oben, zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wobei R^y eine über ein Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel-Heteroatom an den Pyrimidin-Kern gebundene Gruppe ist. Das Ausgangsmaterial 4,6-Dihydroxy-2-methylsulfonylpyrimidin 10 kann hergestellt werden, wie in J. Med. Chem., 27, 12, 1621–1623 (1984) beschrieben ist. Die Chlor-Gruppen des Zwischenproduktes 11 können sequentiell mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2 und dann mit einem anderen Amin (oder Alkohol oder Thiol) verdrängt werden, und zwar in Anlehnung an Verfahren wie jene, die im US Patent 2585906 (ICI, 1949) beschrieben sind. Die Methylsulfonyl Gruppe von 13 kann dann oxidiert werden, um das Methylsulfon 14 zu liefern. Verdrängung der Methylsulfonyl-Gruppe von 14 ergibt das gewünschte Produkt II.

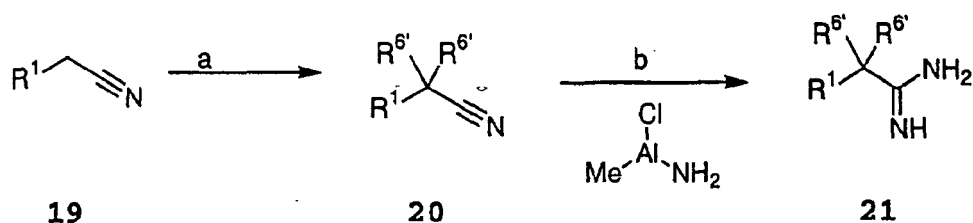
Schema V



Schema V, oben, zeigt allgemeine Wege für die Herstellung von Verbindungen der Formeln IVa, IVb, IVc, und IVd. Schritte (a) und (b) sind analog zu den entsprechenden Schritten, die im Schema I, oben, beschrieben sind. Siehe Indian J. Chem. Sect. B, 34, 9, 1995, 778–790; J. Chem. Soc., 1947, 899–905; J. Chem. Soc., 34, 9, 1948, 777–782; und Indian J. Chem., 1967, 467–470.

[0192] Die in den Schemata I-IV gezeigten synthetischen Umwandlungen werden weiters durch die folgenden Verfahren illustriert.

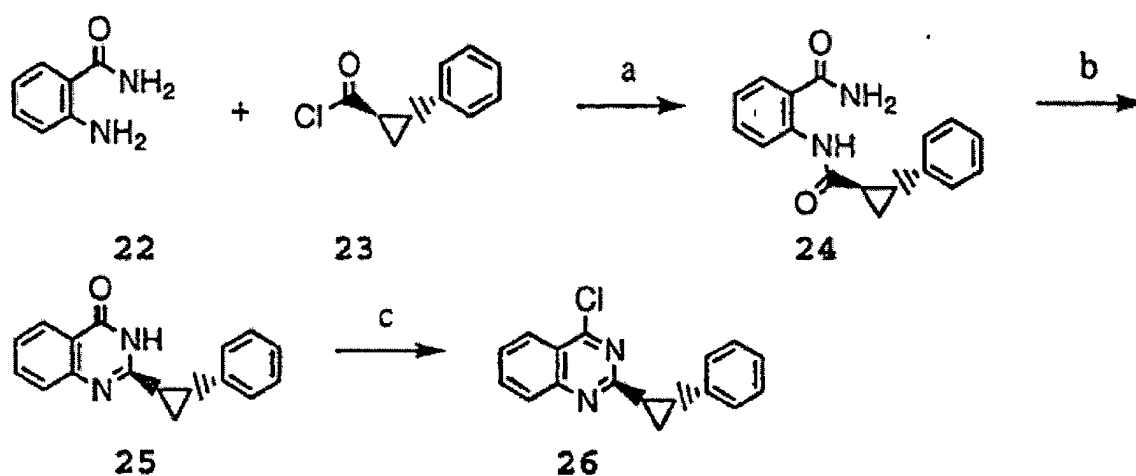
Schema VI



[0193] Schema VI, oben, zeigt einen allgemeinen Weg für das Herstellen des Arylguanidin-Zwischenproduktes, welches verwendet wird, um die Verbindungen, bei denen $Q-C(R^6)_2$ ist, herzustellen. Die Mono- oder Bisalkylierung von 19 bei Schritt (a), um Verbindung 20 herzustellen, kann unter Verwendung von Verfahren erreicht werden, die im Wesentlichen zu jenen ähnlich sind, die in Jeffery, J. E., et al, J. Chem Soc, Perkin Trans 1, 1996 (21) 2583–2589; Gnecco, D., et al, Org Prep Proced Int, 1996, 28 (4), 478–480; Fedorynski, M. und Jonczyk, A., Org Prep Proced Int, 1995, 27 (3), 355–359; Suzuki, S., et al, Can J Chem, 1994, 71(2) 357–361; und Prasad, G., et al, J Org Chem, 1991, (25), 7188–7190 beschrieben sind. Das Verfahren von Schritt (b), um Verbindung 21 aus Verbindung 20 herzustellen, kann unter Verwendung von Verfahren erreicht werden, die im Wesentlichen zu jenen ähnlich sind, die beschrieben sind in Moss, R., et al, Tetrahedron Lett, 1995, (48), 8761–8764 und Garigapati, R., Tetrahedron Lett, 1990, (14), 1969–1972.

[0194] Das Aryl-Guanidin-Zwischenprodukt, welches gemäß Schema VI hergestellt wurde, kann dann verwendet werden, um die Verbindungen dieser Erfindung durch die in den Schemata I-V beschriebenen Verfahren und durch Verfahren, die einem Fachmann bekannt sind, herzustellen.

Schema VII



[0195] Schema VII, oben, zeigt ein allgemeines Verfahren, das verwendet werden kann, um Verbindungen der Formel II herzustellen, wobei Q 1,2-Cyclopropandiyl ist. Verbindung 26 kann dann verwendet werden, um die gewünschten Aminopyrazol-Verbindungen unter Verwendung der oben in Schema I, Schritt (b) beschriebenen Verfahren herzustellen.

[0196] Verfahren A. Zu einer Lösung von 2,4-Dichlorchinazolin (12,69g, 63mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (6,18g, 63mmol) in Ethanol (220ml) wird Triethylamin (8,13ml, 63mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das hellgelbe Präzipitat wird dann durch Filtration gesammelt, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet, um (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0197] Das oben hergestellte (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (155 mg, 0,6 mmol) und 3-Chloranilin (0,316 ml, 2,99 mmol) werden in tert-Butanol (3 ml) über 20 Stunden rückflussgekocht. Die Mischung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird in EtOH/H₂O (1ml/3ml) suspendiert. K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol) wird hinzugefügt und die Suspension wird für 2h bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende Feststoff wird gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um das Produkt [2-(3-Chlorphenylamino)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0198] Verfahren B. Natriumhydrid (45 mg, 1,12 mmol) in THF (2ml) wird mit 3-Methoxyphenol (0,94g, 7,6 mmol) behandelt und die Reaktionsmischung wird gerührt, bis die Gasentwicklung aufhört. Das THF wird im Vakuum entfernt und das oben hergestellte (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (150 mg, 0,51 mmol) wird hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei 100°C für 20 Stunden gerührt, dann in wässriges K₂CO₃ geschüttet und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Der sich bildende Feststoff wird gesammelt und aus Ethanol rekristallisiert, um das Produkt [2-(3-Methoxyphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

razol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0199] Verfahren C. Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-2-phenoxyethylchinazolin (2 g, 7,93 mmol) in Phosphoroxchlorid (10 ml) wird Tripropylamin (3,02 ml, 15,8 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird bei 110°C für 30 Minuten erwärmt. Das überschüssige Phosphoroxchlorid wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird auf eiskaltes wässriges NaHCO₃ geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der resultierende Rückstand wird an einer Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt Gradient) gereinigt, um 4-Chlor-2-phenoxyethylchinazolin zu ergeben.

[0200] Zu einer Lösung des obigen 4-Chlor-2-phenoxyethylchinazolins (0,5 g, 1,85 mmol) in THF (30 ml) wird 3-Amino-5-cyclopropylpyrazol (0,47 g, 3,69 mmol) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wird für 24 Stunden bei 65°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und Ethanol wird hinzugefügt. Es bildet sich ein weißer Feststoff und dieser wird durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxyethyl-chinazolin-4-yl)-amin zu ergeben.

[0201] Verfahren D. Zu einer Lösung des oben-hergestellten (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (123 mg, 0,43 mmol) in THF (5 ml) wird NiCl₂(dppp) (12 mg, 2,1·10⁻⁵ mol), gefolgt von 1 M Benzylmagnesiumchlorid in THF (2,15 ml, 2,15 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wird bei 50°C für 20 Stunden erwärmt und die Reaktionsmischung wird dann mit wässrigem NH₄Cl gelöscht und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte (2-Benzyl-chinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0202] Verfahren E. Eine Lösung von (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (200 mg, 0,77 mmol) und 4-Acetamidothiophenol (644 mg, 3,85 mmol) wird in tert-Butanol (3 ml) über eine Periode von 20 Stunden rückflussgeköcht. Diethylether (10 ml) wird der Mischung hinzugefügt und es bildet sich ein Feststoff, der durch Filtration gesammelt wird. Dieser Feststoff wird in EtOH/H₂O (1ml/3ml) suspendiert, dann wird K₂CO₃ (110 mg, 0,8 mmol) hinzugefügt und die Suspension wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ein Feststoff bildet sich und wird gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um das Produkt [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0203] Verfahren F. Zu einer Lösung von 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (500 mg, 2,46 mmol) und 3-Amino-5-cyclopropylpyrazol (303 mg, 2,46 mmol) in DMF (10 ml) wird Triethylamin (0,357 ml, 2,56 mmol), gefolgt von Natriumiodid (368 mg, 2,46 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird bei 90 °C für 20 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem wässrigem NaHCO₃ verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt Gradient) gereinigt, um (2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0204] Das oben hergestellte (2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin wird mit 2-Naphthalenmercaptan reagieren gelassen, wie im Verfahren L beschrieben ist, um das gewünschte (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl]-amin zu ergeben.

[0205] Verfahren G. Eine Lösung von (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (110 mg, 0,26 mmol) in einer Mischung von THF/Wasser (1/1, 10 ml) wird mit 1M LiOH (0,75 ml, 0,75 mmol) behandelt. Die Mischung wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1M HCl (0,75 ml, 0,75 mmol) neutralisiert. Ein Feststoff bildet sich und wird durch Filtration gesammelt, um das gewünschte [2-(3-Carboxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu erhalten.

[0206] Verfahren H. Eine Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-methoxy-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (23 mg, 5,54·10⁻⁵ mol) in Dichlorethan (3 ml) wird mit 1M BBr₃ in Dichlormethan (222 µl, 2,21·10⁻⁴ mol) behandelt. Die Mischung wird bei 80°C für 4 Stunden erwärmt, bevor 1M BBr₃ in DCM (222 µl, 2,21·10⁻⁴ mol) hinzugefügt wird. Die Reaktionsmischung wird bei 80°C für weitere 3 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und Methanol wird zum Rückstand hinzugefügt, um das restliche BBr₃ zu löschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und dieser Vorgang wurde 3-mal wiederholt. 1M HCl (2 ml) wird zum festen Rückstand hinzugefügt und die Suspension bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und in einer Mischung von Wasser/EtOH (3/1, 8 ml) suspendiert. Die Mischung wird mit NaHCO₃ neutralisiert und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Fest-

stoff wird dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Diethylether gespült, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxy-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0207] Verfahren I. Zu einer Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxy-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (32 mg, $7,87 \cdot 10^{-5}$ mol) in DMF (1 ml) wird Kaliumcarbonat (65 mg, $4,72 \cdot 10^{-4}$ mol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird auf 80 °C erwärmt. N-(3-Chlorpropyl)morpholin (39 mg, $2,36 \cdot 10^{-4}$ mol) wird dann hinzugefügt, und die Mischung bei 80 °C für 4 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der resultierende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0208] Verfahren J. Zu einer Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-nitrochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (147 mg, $3,38 \cdot 10^{-4}$ mol) in Methanol (5 ml) wird Pd/C 10% (40 mg) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird mit Wasserstoff bei Ballondruck bei 45 °C für 20 Stunden behandelt. Der Katalysator wird durch ein Celite-Kissen filtriert, welches dann mit verdünnter HCl gewaschen wird. Das kombinierte gelbe Filtrat wird eingedampft und der resultierende feste Rückstand wird aus Methanol kristallisiert, um das gewünschte [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-hydroxyaminochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0209] Verfahren K. [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-nitrochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (182 mg, $4,18 \cdot 10^{-4}$ mol) wird in einer Mischung von EtOH/Wasser/AcOH (25/10/1, 36 ml) aufgelöst und die Reaktion wird bei 90 °C erwärmt. Eisenpulver (93 mg) wird hinzugefügt und die Mischung wird bei 90 °C für 4 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein Celite-Kissen filtriert. Das Kissen wird mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, DCM/MeOH Gradient) gereinigt, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-aminochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0210] Verfahren L. Zu einer Lösung von 2,4-Dichlor-6-phenyl-pyrimidin (300 mg, 1,33 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (129 mg, 1,33 mmol) in DMF (7 ml) wird Triethylamin (195 µl, 1,40 mmol), gefolgt von Natriumiodid (200 mg, 1,33 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird für 15 Stunden bei 90 °C erwärmt. Die resultierende Lösung wird zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol zerrieben und der resultierende weiße Feststoff durch Filtration gesammelt, um (2-Chlor-6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (236 mg, 62%) zu ergeben.

[0211] Das oben hergestellte (2-Chlor-6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (60 mg, 0,21 mmol) wird mit 4-Acetamidothiophenol (176 mg, 1,05 mmol) in tert-Butanol (5 ml) kombiniert und die Mischung unter Rückfluss für 20 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Ethylacetat und wässrigem NaHCO₃ verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, und im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, DCM/MeOH Gradient) gereinigt, um [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (74 mg, 85%) zu ergeben.

[0212] Verfahren M. Zu einer Lösung von 4,6-Dihydroxymercaptopyrimidin (8 g, 55 mmol) in einer Mischung von EtOH/Wasser (1/1, 140 ml) wird NaOH (2,33 g, 58,3 mmol), gefolgt von 4-Methoxybenzylchlorid (7,90 ml, 58,3 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wird für 1,5 Stunden bei 60 °C und dann bei Raumtemperatur für weitere 6 Stunden gerührt. Das resultierende weiße Präzipitat wird durch Filtration gesammelt, um 4,6-Dihydroxy-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin zu erhalten.

[0213] Das oben hergestellte 4,6-Dihydroxy-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin (2,5 g, 9,46 mmol) wird in POCl₃ (20 ml) suspendiert, und Tripropylamin (3,60 ml, 18,9 mmol) wird tropfenweise zu der Mischung hinzugefügt. Die Reaktion wird dann bei 11 °C für 4 Stunden erwärmt. Die braune Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand wird auf eiskaltes NaHCO₃ geschüttet und das Produkt wird dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt Gradient) gereinigt, um 4,6-Dichlor-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin zu ergeben.

[0214] Zu einer Lösung des oben hergestellten 4,6-Dichlor-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidins (915 mg, 3,04 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (310 mg, 3,19 mmol) in BuOH (20 ml) wird Diisopropylethylamin (0,56 ml, 3,19 mmol), gefolgt von Natriumiodid (455 mg, 3,04 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird

für 15 Stunden bei 120 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt Gradient) gereinigt, um [6-Chlor-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0215] Das oben hergestellte [6-Chlor-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (500 mg, 1,38 mmol) in 1-Methylpiperazin (10 ml) wird bei 130 °C für 15 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Dichlormethan/MeOH Gradient) gereinigt, um das gewünschte Produkt [2-(4-Methoxy-benzylsulfanyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0216] Verfahren N. Eine Lösung von [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (100 mg, 2,24 · 10⁻⁴ mol) in Dichlorethan (5 ml) wird mit 1 M BBr₃ in DCM (896 µl, 8,96 · 10⁻⁴ mol) behandelt. Die Mischung wird dann bei 80 °C für 4 Stunden erwärmt, bevor 1M BBr₃ in DCM (896 µl, 8,96 · 10⁻⁴ mol) hinzugefügt wird. Die Reaktionsmischung wird dann bei 80 °C für weitere 3 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und Methanol wird zu dem Rückstand hinzugegeben, um jegliches restliches BBr₃ zu löschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und dieser Eindampfungsschritt wird 3-mal wiederholt. 1M HCl (8 ml) wird zu dem festen Rückstand hinzugefügt und die Suspension wird bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und in einer Mischung von Wasser/EtOH (3/1, 24 ml) suspendiert. Die Mischung wird mit NaHCO₃ neutralisiert und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser und mit Diethylether gespült, um [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0217] Zu einer Lösung des oben hergestellten [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amins (70 mg, 1,62 · 10⁻⁴ mol) in DMF (3 ml) wird Kaliumcarbonat (134 mg, 9,71 · 10⁻⁴ mol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei 80 °C erwärmt, bevor 1-Dimethylamino-3-chlorpropanhydrochlorid (77 mg, 4,86 · 10⁻⁴ mol) hinzugefügt wird. Die Mischung wird bei 80 °C für 4 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt {2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenyl]-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0218] Verfahren O. Zu einer Lösung von [6-Methoxycarbonyl-2-(4-propionylamino-phenylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (2g, 4,85 mmol) in THF (100 ml) wird Lithiumborhydrid (0,32 g, 14,5 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei 50 °C für 1,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wird dann mit verdünnter HCl gelöscht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird nacheinander mit wässriger, gesättigter NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wird in Ethylacetat zerrieben und der resultierende weiße Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um das gewünschte Produkt [6-Hydroxymethyl-2-(4-propionylaminophenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0219] Verfahren P. Zu einer Lösung von 4,6-Dichlor-2-methylsulfanyl-pyrimidin (5 g, 25,6 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (2,61 g, 26,9 mmol) in BuOH (60 ml) wird Diisopropylethylamin (4,69 ml, 26,9 mmol), gefolgt von Natriumiodid (3,84 g, 25,6 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 15 Stunden bei 120 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt Gradient) gereinigt, um [6-Chlor-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0220] Das oben hergestellte [6-Chlor-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (2,42 g, 9,46 mmol) wird in Morpholin (10 ml) bei 130 °C für 15 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der feste Rückstand wird in EtOH zerrieben und durch Filtration gesammelt, um [2-Methylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0221] Zu einer Suspension des oben hergestellten [2-Methylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amins (500 mg, 1,63 mmol) in MeOH (10 ml) wird eine Lösung von Oxon (3,0 g) in Wasser (10 ml) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt und der Großteil des Lösungsmittels wird eingedampft. Der Rückstand wird zwischen DCM und wässrigem, gesättigtem NaHCO₃ verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in MeOH zerrieben und der resultierende weiße Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0222] Das oben hergestellte [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (178 mg, 0,52 mmol) und 4-Acetamidothiophenol (176 mg, 1,05 mmol) werden in tert-Butanol (5 ml) über 20 Stunden rückflussgekocht. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Ethylacetat und wässrigem NaHCO₃ verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0223] Damit die hierin beschriebene Erfindung besser verstanden wird, werden die folgenden Beispiele dargelegt. Es ist verständlich, dass diese Beispiele nur für illustrative Zwecke sind, und nicht so ausgelegt werden sollen, dass sie diese Erfindung in irgendeiner Weise einschränken:

SYNTHETISCHE BEISPIELE

[0224] Die folgenden HPLC Verfahren wurden in der Analyse der Verbindungen verwendet, wie in den synthetischen Beispielen unten dargelegt ist. Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff "R_t" auf die für die Verbindung unter Verwendung des spezifizierten HPLC-Verfahrens beobachtete Retentionszeit.

HPLC-Verfahren A:

Säule: C18, 3 µm, 2,1 × 50 mm, "Lighting" von Jones Chromatography.

Gradient: 100% Wasser (enthält 1 % Acetonitril, 0,1 % TFA) bis 100% Acetonitril (enthält 0,1% TFA) über 4,0 min, bei 100% Acetonitril für 1,4 min gehalten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 7,0 min. Flussrate: 0,8 ml/min.

HPLC-Verfahren B:

Säule: C18, 5 µm, 4,6 × 150 mm "Dynamax" von Rainin.

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

HPLC-Verfahren C:

Säule: Cyano, 5 µm, 4,6 × 150 mm "Microsorb" von Varian.

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

HPLC-Verfahren D:

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

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

HPLC-Verfahren E:

Säule: 50 × 2.0mm Hypersil C18 BDS; 5 µm

Gradient: Elution 100% Wasser (0,1 % TFA), bis 5% Wasser (0,1 % TFA), 95% Acetonitril (enthält 0,1% TFA) über 2,1 min, nach 2,3 min Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Flow rate: 1 ml/min.

Beispiel 170 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-yloxy)-chinazolin-4-yl]-amin (IIb-1): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen weißen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 327–328°C; ¹H NMR (DMSO) δ-0,05–0,07 (2H, m), 0,50–0,68 (2H, m), 1,28–1,40 (1H, m), 5,68 (1H,s), 7,40–7,50 (2H, m), 7,50–7,64 (3H, m), 7,70–7,80 (2H, m), 7,82–8,08 (3H, m), 8,64 (1H,d), 10,58 (1H, s), 12,07 (1H, s); IR (Feststoff) 1621, 1595, 1575, 1554, 1508, 1480, 1410, 1385, 1320, 1254, 1240, 1212, 1166, 830, 819, 758; MS 394,4 (M+H)⁺

Beispiel 171 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-yloxy)-chinazolin-4-yl]-amin (IIb-2): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen hellbraunen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt > 300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,62 (3H, s), 5,65 (1H, s), 7,96 (2H, br s), 7,55 (3H, d), 7,76 (2H, m), 7,92 (1H, d), 8,00 (2H, m), 8,58 (1H, d), 10,56 (1H, s), 11,99 (1H, s); IR (Feststoff) 1625, 1601, 1571, 1556, 1479, 1377, 1315, 1250, 1236, 1210, 1159; MS 368,7(M+H)⁺

Beispiel 172 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxy-chinazolin-4-yl)-amin (IIb-3): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen braunen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 287–290°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,10 (3H, s), 5,92 (1H, s), 7,23 (2H, d), 7,29 (1H, t), 7,38 (1H, t), 7,46–7,53 (3H, m), 7,85 (1H, t), 8,58 (1H, d), 10,55 (1H, s), 12,11 (1H, s); IR (Feststoff) 1622, 1602, 1572, 1556, 1542, 1477, 1454, 1402, 1373, 1316, 1249, 1200, 1172, 1158; MS 318,3 (M+H)⁺

Beispiel 173 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy)-chinazolin-4-yl]-amin (IIb-4): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 277–279°C; ¹H (DMSO) δ 0,40–0,50 (2H, m), 0,89–0,96 (2H, m), 1, 71–1,87 (5H, m), 2,70–2,83 (4H, m), 5,88 (1H, s), 6,88–6,96 (2H, m), 7,12 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,76 (1H, t), 8,58 (1H, d), 10,54 (1H, s), 12,20 (1H, s); IR (Feststoff) 1731, 1641, 1614, 1570, 1506, 1495, 1464, 1424, 1362, 1340, 1240, 880, 831, 812, 776, 758; MS 398,4 (M+H)⁺

Beispiel 174 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methylphenoxy)-chinazolin-4-yl]-amin (IIb-5) : Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 283–284°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,49–0,53 (2H, m), 0,89–0,96 (2H, m), 1,72–1,81 (1H, m), 2,40 (3H, s), 5,82 (1H, s), 7,03 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,15 (1H, d), 7,35–7,46 (2H, m), 7,58 (1H, d), 7,78 (1H, t), 8,62 (1H, d), 10,58 (1H, s), 12,25 (1H, s); IR (Feststoff) 1622, 1604, 1576, 1557, 1483, 1419, 1381, 1319, 1253, 1189, 1158, 997, 842, 789, 763; MS 358,4 (M+H)⁺

Beispiel 175 [2-(3-Methoxyphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIb-6): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen weißen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 277–278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,00 (1H, s), 6,77–6,90 (3H, m), 7,30–7,41 (2H, m), 7,52 (1H, d), 7,70 (1H, t), 8,59 (1H, d), 10,57 (1H, s), 12,10 (1H, s); IR (Feststoff) 1623, 1603, 1575, 1556, 1487, 1456, 1430, 1373, 1316, 1253, 1192, 1142, 1046, 1022, 833, 760; MS 348,4 (M+H)⁺

Beispiel 176 [2-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIb-7): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 277–278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,09 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,78 (3H, s), 5,98 (1H, s), 6,73–6,77 (1H, m), 6,90 (1H, s), 7,00 (1H, d), 7,35–7,45 (1H, m), 7,58 (1H, d), 7,70–7,78 (1H, m), 8,63 (1H, d), 10,55 (1H, s), 12,19 (1H, s); IR (Feststoff) 1626, 1603, 1576, 1557, 1509, 1481, 1436, 1409, 1382, 1372, 1318, 1249, 1227, 1195, 1180, 1158, 1120, 1029, 965, 835, 803, 767, 753; MS 378,4 (+H)⁺

Beispiel 177 [2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIb-8): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 296–299°C (dec); ¹H NMR (DMSO) δ 2,13 (3H, s), 6,05 (1H, s), 6,09 (2H, s), 6,69 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,98 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,70 (1H, t), 8,58 (1H, d), 10,59 (1H, s); IR (Feststoff) 1602, 1577, 1538, 1508, 1499, 1481, 1455, 1401, 1377, 1323, 1251, 1241, 1169, 1121, 1038, 1022, 951, 935, 863, 813, 752; MS 362,4 (M+H)⁺

Beispiel 178 [2-(3-Methoxycarbonylphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIb-9): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren B, um einen cremefarbenen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 269–270°C; (DMSO) δ 2,05 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,88 (1H, s), 7,00–7,90 (7H, m), 8,50–8,65 (1H, m), 10,65 (1H, s); IR (Feststoff) 1722, 1626, 1605, 1578, 1559, 1507, 1429, 1378, 1317, 1282, 1272, 1255, 1204, 1185, 1096, 1021, 990, 869, 841, 758; MS 362,4 (M+H)⁺

Beispiel 179 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxy-methyl-chinazolin-4-yl)-amin (IIb-1): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren C, um einen hellgelben Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 265–267°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,67 (2H, m), 0,93 (2H, m), 1,87 (1H, m), 5,19 (2H, s), 6,55 (1H, br s), 6,90–7,02 (3H, m), 7,26–7,30 (2H, m), 7,54 (1H, m), 7,74–7,83 (2H, m), 8,61 (1H, m), 10,45 (1H, br s), 12,18 (1H, br s); MS 358,4 (M+H)⁺

Beispiel 180 (2-Benzoyloxymethyl-chinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIb-2): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren C, um einen weißen Feststoff zu ergeben,

Schmelzpunkt 211–213°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,65 (2H, m), 0,90 (2H, m), 1,86 (1H, m), 4,63 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,28–7,54 (6H, m), 7,76–7,81 (2H, m), 8,61 (1H, m), 10,41 (1H, s), 12,19 (1H, s); MS 372,3 (M+H)⁺

Beispiel 181 (2-Benzyl-chinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IId-3): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren D, um einen weißen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 219–221°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,66 (2H, m), 0,95 (2H, m), 1,87 (1H, m), 4,11 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,20–7,50 (6H, m), 7,71–7,79 (2H, m), 8,55 (1H, m), 10,27 (1H, s), 12,15 (1H, s); MS 342,7 (M+H)⁺

Beispiel 182 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-methyl-chinazolin-4-yl)-amin (IId-4): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren C, um einen weißen Feststoff zu ergeben, Schmelzpunkt 289–290°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,31 (3H, s), 2,71 (3H, s), 6,73 (1H, s), 7,75 (2H, q), 8,04 (1H, t), 8,82 (1H, s), 11,94 (1H, s), 12,65 (1H, s); IR (Feststoff) 3266, 1636, 1607, 1579, 1479, 1407, 769, 668; MS 240,4 (M+H)⁺

Beispiel 183 [2-(4-Chlorphenoxyrnmethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IId-5): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren C, um einen weißen Feststoff zu ergeben; ¹H NMR (DMSO) δ 1,58 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,90 (2H, m), 3,00 (2H, m), 5,26 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,15 (2H, d), 7,40 (2H, d), 10,25 (1H, br); MS 384,3 (M+H)⁺

Beispiel 184 [2-(4-Chlorphenoxyrnmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IId-6): Hergestellt auf eine Weise, ähnlich zu dem oben beschriebenen Verfahren C, um einen weißen Feststoff zu ergeben; ¹H NMR (DMSO) δ 1,80 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,55 (2H, m verdeckt), 2,75 (2H, m), 5,25 (2H, s), 6,12 (1H, s), 7,08 (2H, d), 7,35 (2H, d), 9,80 (1H, br); MS 370,2 (M+H)⁺

Beispiel 257 [2-(2-Chlorphenoxyrnmethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-1): MS 392,1 (M+H)⁺

Beispiel 258 [2-(2-Chlorphenoxyrnmethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amin (IIId-2): MS 382,1 (M+H)⁺

Beispiel 259 (6-Methyl-2-phenoxyrnmethyl-pyrimidin-4-yl)-(5 phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-3): MS 358,2 (M+H)⁺

Beispiel 260 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(6-methyl-2 phenoxyrnmethyl-pyrimidin-4-yl)-amin (IIId-4): MS 348,2 (M+H)⁺

Beispiel 261 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(6-methyl-2-phenylsulfanylmethyl-pyrimidin-4-yl)-amin (IIId-5): MS 364,1 (M+H)⁺

Beispiel 262 [6-Methyl-2-(4-methyl-phenylsulfanylmethyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-6): MS 388,1 (M+H)⁺

Beispiel 263 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[6-Methyl-2(4-methyl-phenylsulfanylmethyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (IIId-7): MS 378,1 (M+H)⁺

Beispiel 264 [2-(4-Fluor-phenoxyrnmethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl) -amin (IIId-8): MS 376,2 (M+H)⁺

Beispiel 265 [2-(4-Fluor-phenoxyrnmethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amin (IIId-9): MS 366,2 (M+H)⁺

Beispiel 266 (6-Ethyl-2-phenylsulfanylmethyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-10): MS 326,2 (M+H)⁺

Beispiel 267 (6-Ethyl-2-phenoxyrnmethyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-11): MS 310,2 (M+H)⁺

Beispiel 268 [6-Ethyl-2-(4-fluorphenoxyrnmethyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-12): MS 328,2 (M+H)⁺

- Beispiel 269 [6-Ethyl-2-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-13): MS 322,2 (M+H)⁺
- Beispiel 270 [2-(4-Chlororophenoxymethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-14): MS 392,2 (M+H)⁺
- Beispiel 271 [2-(4-Chlororophenoxymethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-15): MS 330,2 (M+H)⁺
- Beispiel 272 [2-(4-Chlororophenoxymethyl)-6-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-16): weißer Feststoff; ¹H NMR (DMSO) δ 2,20 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,49 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,05 (1H, br), 7,05 (2H, d), 7,33 (2H, d), 10,55 (1H, br); MS 360,2 (M+H)⁺
- Beispiel 273 [2-(4-Chlororophenoxymethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amin (IIId-17): MS 382,2 (M+H)⁺
- Beispiel 274 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanylmethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)amin (IIId-7): MS 352,5 (M+H)⁺
- Beispiel 275 [2-(4-Methylphenylsulfanylmethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-8): MS 380,2 (M+H)⁺
- Beispiel 276 [2-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-9): MS 362,3 (M+H)⁺
- Beispiel 277 [2-(2,6-Dichlorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-10): MS 388,1 (M+H)⁺
- Beispiel 278 [7-Benzyl-2-(2,6-dichlorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-11) MS 479,5 (M+H)⁺
- Beispiel 279 [6-Benzyl-2-(4-chlorphenoxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-12): MS 461,2 (M+H)⁺
- Beispiel 280 [2-(4-Chlorphenoxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d] pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-13): MS 371,3 (M+H)⁺ Beispiel 281 [2-(2,6-Dichlorbenzyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-18): MS 348,1 (M+H)⁺
- Beispiel 282 [2-(2,6-Dichlorbenzyl)-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIId-19): weißer Feststoff; ¹H NMR (DMSO) δ 8,50 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,3–7,1 (3H, m), 5,25 (1H, s), 4,10 (1H, s), 2,30 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,80 (3H, s); MS 362,1 (M+H)⁺
- Beispiel 283 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIId-16): ¹HNMR (DMSO) 13,2 (1H, s), 12,0 (1H, s), 8,76 (1H, m), 8,10 (1H, m), 7,85 (2H, m), 7,75 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,20 (2H, m), 7,12 (2H, m), 2,35 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,35 (1H, m); MS: m/z, 378,1 MH⁺; HPLC R_t = 3,21 min.
- Beispiel 284 (7-Fluor-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIId-17): ¹HNMR (DM-SO) 13,8 (1H, s), 12,05 (1H, s), 8,75 (1H, m), 8,10 (1H, m), 7,85 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,35 (3H, m), 7,25–7,10 (4H, m), 2,35 (2H, m), 1,60 (1H, m), 1,35 (1H, m); MS: m/z, 396,1 MH⁺; HPLC R_t = 3,26 min.
- Beispiel 285 (5-Fluor-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIId-18): ¹HNMR (DM-SO) 13,3(1H, s), 12,0(1H, s), 8,75(1H, m), 8,10(1H, m), 7,85(2H, m), 7,65(2H, m), 7,35(3H, m), 7,20(1H, m), 7,10(2H, m), 2,40 (2H, m), 1,65(1H, m), 1,35(1H, m); MS: m/z, 396,1 MH⁺; HPLC R_t = 3,26 min.
- Beispiel 286 (5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIId-19): ¹HNMR (DM-SO) 12,8 (1H, s), 11,90(1H, s), 8,80(1H, m), 8,10(1H, m), 7,85(2H, m), 7,30–7,20(5H, m), 6,55 (1H, s), 2,80 (1H, m), 2,55(1H, m), 2,35 (3H,s), 2,00(2H, m); MS: m/z, 342,1 MH⁺; HPLC R_t = 3,13 min.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

[0225] Die Aktivität der Verbindungen als Proteinkinase-Inhibitoren kann in vitro, in vivo oder in einer Zelllinie untersucht werden. Zu in vitro Untersuchungen zählen Untersuchungen, die die Inhibierung von entweder der Phosphorylierungsaktivität oder der ATPase-Aktivität der aktivierten Proteinkinase bestimmen. Alternative in vitro Untersuchungen quantifizieren die Fähigkeit des Inhibitors, die Proteinkinase zu binden. Die Inhibitorbindung kann gemessen werden, durch die radioaktive Markierung des Inhibitors vor der Bindung, Isolierung des Inhibitor/Proteinkinase-Komplexes und Bestimmen der Menge der gebundenen Radiomarkierung. Alternativ kann die Inhibitorbindung durch Durchführen eines Kompetitionsexperimentes bestimmt werden, in welchem, neue Inhibitoren mit der an bekannte Radiomarkierungen gebundenen Proteinkinase inkubiert werden.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 1

 K_i Bestimmung für die Inhibierung von GSK-3

[0226] Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, die GSK-3 β (AA 1-420) Aktivität zu inhibieren, unter Verwendung eines Standard gekoppelten Enzymsystems durchsucht (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). Die Reaktionen wurden in einer Lösung durchgeführt, die 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 300 μ M NADH, 1 mM DTT und 1,5% DMSO enthält. Die Substrat-Endkonzentrationen in der Untersuchung waren 20 μ M ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) und 300 μ M Peptid (HSSPHQS(PO₃H₂)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Reaktionen wurden bei 30 °C und 20 nM GSK-3 β durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Verbindungen des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 μ M NADH, 30 μ g/ml Pyruvatkinase und 10 μ g/ml Lactatdehydrogenase.

[0227] Eine Untersuchungs-Stammpufferlösung wurde hergestellt, die alle der oben aufgelisteten Reagenzien enthielt, mit Ausnahme von ATP und der interessierenden Testverbindung. Die Untersuchungs-Stammpufferlösung (175 μ l) wurde in einer 96 Kammerplatte mit 5 μ l der interessierenden Testverbindung bei einer Endkonzentration im Bereich von 0,002 μ M bis 30 μ M bei 30°C für 10 min inkubiert. Üblicherweise wird eine 12 Punkt-Titration durchgeführt, indem serielle Verdünnungen (aus 10 mM Verbindungsstammlösungen) der Testverbindungen mit DMSO in Tochterplatten hergestellt werden. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20 μ l ATP (Endkonzentration von 20 μ M) ausgelöst. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurde mittels eines Molecular Devices Spectramax Plattenlesers (Sunnyvale, CA) über 10 min bei 30°C erhalten. Die K_i Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

[0228] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i Wert von weniger als 0,1 μ M für GSK-3: IIb-1, IIb-3, IIb-5, IIb-8, IId-1, IIIb-1 bis IIIb-6, IIIb-8 bis IIIb-10, IIIb-13, IIIb-14, IId-20, IId-21, IId-14, und IId-19.

[0229] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i Wert zwischen 0,1 und 1,0 μ M für GSK-3: IIb-7, IIb-9, IId-2, IId-5, IId-6, IIIb-7, IIIb-11, IIIb-12, IIIb-15, IIIb-16, IId-16, IId-17 und IId-18.

[0230] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i -Wert zwischen 1,0 und 7,0 μ M für GSK-3: IId-3, IId-4.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 2

 K_i Bestimmung für die Inhibierung von Aurora-2

[0231] Verbindungen wurden auf die folgende Weise auf ihre Fähigkeit, Aurora-2 zu inhibieren, unter Verwendung einer Standard gekoppelten Enzymuntersuchung durchsucht (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249).

[0232] Zu einer Untersuchungspufferlösung, welche 0,1M HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 40 mM ATP, und 800 μ M Peptid (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMSO-Lösung der Verbindung der vorliegenden Erfindung bis zu einer Endkonzentration von 30 μ M hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei 30°C für 10 min inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 μ l Aurora-2 Stammlösung, um eine Endkonzentration in der Untersuchung von 70 nM zu ergeben, ausgelöst. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurde durch das Überwachen der Absorbanz bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) erhalten. Die K_i Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

[0233] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i -Wert von weniger als 0,1 μ M für Aurora-2: IIb-1 bis IIb-9,

IId-1 bis IId-3.

[0234] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i -Wert zwischen 0,1 und 1,0 μM für Aurora-2: IId-5, IId-6, IIb-1, IIb-2, IIb-7, IIb-10 bis IIb-13, IIb-15, IIb-16, und IIId-20.

[0235] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i Wert zwischen 1,0 und 10,0 μM für Aurora-2; IIb-3-6, IIb-8, IIb-9 und IIb-14.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 3

CDK-2 INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

[0236] Verbindungen wurden auf die folgende Weise auf ihre Fähigkeit, CDK-2 zu inhibieren, unter Verwendung einer Standard gekoppelten Enzymuntersuchung durchsucht (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249).

[0237] Zu einer Untersuchungspufferlösung, welche 0,1M HEPES 7,5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 100 mM ATP, und 100 μM Peptid (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung bis zu einer Endkonzentration von 30 μM hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei 30°C für 10 min inkubiert.

[0238] Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 μl CDK-2/Cyclin A-Stammlösung, um eine Endkonzentration in der Untersuchung von 25 nM zu ergeben, ausgelöst. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch das Überwachen der Absorbanz bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) erhalten. Die K_i Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 4

ERK INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

[0239] Die Verbindungen wurden auf die Inhibierung der ERK2 mittels einer spektrophotometrischen gekoppelten Enzymuntersuchung (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249) untersucht. In dieser Untersuchung wurde eine festgelegte Konzentration von aktiviertem ERK2 (10 nM) mit verschiedenen Konzentrationen der Verbindung in DMSO (2,5 %) für 10 Minuten bei 30°C in 0,1 M, 10 mM MgCl_2 , 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 μM NADH, 150 $\mu\text{g/ml}$ Pyruvatkinase, 50 $\mu\text{g/ml}$ Lactatdehydrogenase, und 200 μM Erktide-Peptid enthaltendem HEPES Puffer, pH 7,5 inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 65 μM ATP ausgelöst. Die Geschwindigkeit der Absorbanzabnahme bei 340 nm wurde überwacht. Die IC_{50} Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration berechnet.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 5

AKT INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

[0240] Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, AKT zu inhibieren, unter Verwendung einer Standard gekoppelten Enzymuntersuchung durchsucht (Fox et al., Protein Sci., (1998), 7, 2249). Die Untersuchungen wurden in einer Mischung von 100 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 1 mM DTT und 1,5% DMSO durchgeführt. Die Substrat-Endkonzentrationen in der Untersuchung waren 170 μM ATP (Sigma Chemicals) und 200 μM Peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Untersuchungen wurden bei 30 °C und 45 nM AKT durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 μM NADH, 30 $\mu\text{g/ml}$ Pyruvatkinase und 10 $\mu\text{g/ml}$ Lactatdehydrogenase.

[0241] Eine Untersuchungs-Stammpufferlösung wurde hergestellt, die alle der oben aufgelisteten Reagenzien enthielt, mit Ausnahme von AKT, DTT und der interessierenden Testverbindung. 56 μl der Stammlösung wurden in eine 384 Kammerplatte platziert, gefolgt von der Zugabe von 1 μl der die Testverbindung enthaltenden 2mM DMSO-Stammlösung (Endkonzentration der Verbindung 30 μM). Die Platte wurde bei 30°C für etwa 10 Minuten vorinkubiert und die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 μl Enzym (Endkonzentration 45 nM) und 1 mM DTT ausgelöst. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C erhalten. Die Verbindungen, die eine mehr als 50% Inhibierung im Vergleich zu Standardkammern zeigen, welche die Untersuchungsmischung und

DMSA, ohne Testverbindung enthalten, wurden titriert, um die IC_{50} Werte zu bestimmen.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 6

SRC INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

[0242] Die Verbindungen wurden als Inhibitoren der humanen Src-Kinase unter Verwendung von entweder einer Radioaktivitäts-basierenden Untersuchung oder einer spektrophotometrischen Untersuchung evaluiert.

[0243] Src Inhibierungsuntersuchung A: Radioaktivitäts-basierende Untersuchung.

[0244] Die Verbindungen wurden als Inhibitoren der rekombinanten humanen Src Kinase voller Länge (von Upstate Biotechnology, Kat.-Nr. 14–117), exprimiert und gereinigt aus viralen Baculo-Zellen, untersucht. Die Src Kinase Aktivität wurde durch Verfolgen des Einbaus von ^{33}P aus ATP in das Tyrosin eines zufälligen poly-Glu-Tyr Polymersubstrats der Zusammensetzung, Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, Kat.-Nr. P-0275) überwacht. Die Folgenden waren die Endkonzentrationen der Untersuchungskomponenten: 0,05 M HEPES, pH 7,6, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 0,25 mg/ml BSA, 10 μM ATP (1-2 μCi ^{33}P -ATP pro Reaktion), 5 mg/ml poly-Glu-Tyr, und 1-2 Einheiten der rekombinanten humanen Src-Kinase. In einer typischen Untersuchung wurden alle Reaktionskomponenten mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Untersuchungsplattenkammern aliquotiert. In DMSO gelöste Inhibitoren wurde zu den Kammern hinzugefügt, um eine DMSO Endkonzentration von 2,5 % zu erhalten. Die Untersuchungsplatte wurde vor dem Auslösen der Reaktion mit ^{33}P -ATP für 10 Minuten bei 30°C inkubiert. Nach einer 20 minütigen Reaktion wurde die Reaktionen mit 150 μl , 20 mM Na_3PO_4 enthaltender 10% Trichloressigsäure (TCA) gelöscht. Die gelöschten Proben wurden dann auf eine 96-Kammer-Filterplatte übertragen (Whatman, UNI-Filter GF/F Glasfaser-Filter, Kat.-Nr. 7700-3310), welche auf einem Filterplatten-Vakuum Übergangsstück installiert ist. Die Filterplatten wurden viermal mit 20 mM Na_3PO_4 enthaltender 10% TCA und dann viermal mit Methanol gewaschen. 200 μl Szintillationsflüssigkeit wurde dann zu jeder Kammer hinzugefügt. Die Platten wurde versiegelt und die mit den Filtern assoziierte Radioaktivitätsmenge wurde mittels eines TopCount Szintillationszähler quantifiziert. Die eingebaute Radioaktivität wurde als Funktion der Inhibitorkonzentration graphisch dargestellt. Die Daten wurden einem kompetitiven Inhibierungskinetikmodell angepasst, um den K_i für die Verbindung zu erhalten.

Src Inhibierungsuntersuchung B: Spektrophotometrische Untersuchung

[0245] Das durch die humane rekombinante Src-Kinase katalysierte Phosphorylierung von poly-Glu-Tyr-Substrat aus ATP erzeugte ADP wurde unter Verwendung einer gekoppelten Enzymuntersuchung quantifiziert (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). Bei dieser Untersuchung wird für jedes in der Kinasereaktion erzeugte ADP-Molekül ein Molekül NADH zu NAD oxidiert. Das Verschwinden von NADH kann praktisch bei 340 nm verfolgt werden.

[0246] Die Folgenden waren die Endkonzentrationen der Untersuchungskomponenten: 0,025 M HEPES, pH 7,6, 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 0,25 mg/ml poly-Glu-Tyr, und 25 nM rekombinante humane Src-Kinase. Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 μM NADH, 30 $\mu g/ml$ Pyruvatkinase und 10 $\mu g/ml$ Lactatdehydrogenase.

[0247] In einer typischen Untersuchung wurden alle Reaktionskomponenten mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Untersuchungsplattenkammern aliquotiert. In DMSO gelöste Inhibitoren wurde zu den Kammern hinzugefügt, um eine DMSO Endkonzentration von 2,5 % zu erhalten. Die Untersuchungsplatte wurde vor dem Auslösen der Reaktion mit 100 μM ATP für 10 Minuten bei 30°C inkubiert. Die Absorbanzänderung bei 340 nm mit der Zeit, die Reaktionsgeschwindigkeit, wurde mit einem Molecular Devices Plattenleser überwacht. Die Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration wurden einem kompetitiven Inhibierungskinetikmodell angepasst, um den K_i für die Verbindung zu erhalten.

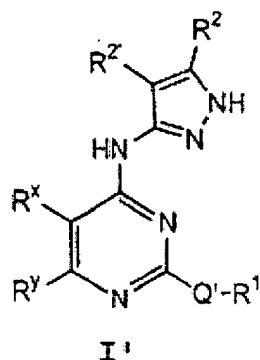
[0248] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i -Wert von < 100nM für SRC: Ilb-1, Ilb-4, Ilb-5, Ild-1, Ild-2.

[0249] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i -Wert zwischen 100 nM und 1 μM für SRC: Ilb-6, Ilb-8, Ild-3.

[0250] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i -Wert zwischen 1 μM und 6 μM für SRC: Ilb-3, Ilb-9.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I':



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$, oder R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Ringkohlenstoff am besagten, kondensierten durch R^x und R^y gebildeten Ring unabhängig durch Oxo, $T-R^3$, oder $L-Z-R^3$ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Ringstickstoff am besagten, durch R^x und R^y gebildeten Ring unabhängig durch R^4 substituiert ist;

Q' ausgewählt ist aus $-O-$, $-C(R^6)_2-$, 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl, oder 1,3-Cyclobutandiyl;

R^1 T-(Ring D) ist;

Ring D ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bizyklischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei besagter Heteroaryl oder Heterocyclylring 1-4 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Ringkohlenstoff am Ring D unabhängig durch Oxo, $T-R^5$, oder $V-Z-R^5$ substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Ringstickstoff am Ring D unabhängig durch $-R^4$ substituiert ist;

T eine Valenzbindung oder eine C_{1-4} Alkyliden-Kette ist, wobei wenn $Q-CH(R^6)-$ ist, dann eine Methyleinheit von besagter C_{1-4} Alkylidenkette gegebenenfalls durch $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$, oder $-NHCO_2-$ ersetzt ist;

Z eine C_{1-4} Alkylidenkette ist;

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

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

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

Jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C_{1-6} Aliphat, C_{1-6} Aryl, einem Heteroarylring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclylring mit 5-10 Ringatomen;

Jedes R^4 unabhängig ausgewählt ist aus $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} Aliphat), $-CON(R^7)_2$, oder $-SO_2R^7$;

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

V $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$,

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

Jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einem gegebenenfalls substituierten C_{1-4} Aliphats, oder zwei R^6 Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5-6 gliedrigen Heterocyclen oder Heteroarylen zu bilden;

jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einem C_{1-4} Aliphats, oder zwei R^6 am selben Kohlenstoffatom zusammengefasst sind, um einen 3-6 gliedrigen carbozyklischen Ring zu bilden; und

jedes R^7 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einem gegebenenfalls substituierten C_{1-6} Aliphats, oder zwei R^7 am selben Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5-8 gliedrigen Heterocyclen- oder Heteroarylen zu bilden; und

wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclen-, Carbocyclen- und Alkylidenketten-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei:

$\text{Q}^1-\text{O}-$ ist;

R^x Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C_{1-4} aliphatische Gruppe ist;

$\text{R}^y-\text{T}-\text{R}^3$ oder $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R^3 $-\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, oder $-\text{OR}$ ist; und besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

(a) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist;

(b) Ring D ist ein 5-7 gliedriger monozyklischer oder ein 8-10 gliedriger bipyklischer Aryl oder Heteroarylen;

und
 (c) R^2 ist $-\text{R}$ oder $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ und $\text{R}^{2'}$ ist Wasserstoff, oder R^2 und $\text{R}^{2'}$ sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzolring zu bilden.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei:

(a) R^1 T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist;

(b) Ring D ein 5-7 gliedriger monozyklischer oder ein 8-10 gliedriger bipyklischer Aryl oder Heteroarylen ist; und

(c) R^2 $-\text{R}$ oder $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ ist und $\text{R}^{2'}$ Wasserstoff ist, oder R^2 und $\text{R}^{2'}$ zusammengefasst sind, um einen gegebenenfalls substituierten Benzolring zu bilden.

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

(a) R^y ist $\text{T}-\text{R}^3$ oder $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R^3 ausgewählt ist aus $-\text{R}$, $-\text{OR}$, oder $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphats, oder 5-6 gliedrigem Heterocyclen, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl;

(b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist;

(c) Ring D ist ein 5-6 gliedriger monozyklischer oder ein 8-10 gliedriger bipyklischer Aryl oder Heteroarylen;

(d) R^2 ist $-\text{R}$ und $\text{R}^{2'}$ ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphats, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylen, oder einem 5-6 gliedrigen Heterozyklenring; und

(e) L ist $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, oder $-\text{N}(\text{R}^4)-$.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei:

(a) R^y $\text{T}-\text{R}^3$ oder $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R^3 ausgewählt ist aus $-\text{R}$, $-\text{OR}$, oder $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphats, oder 5-6 gliedrigem Heterocyclen, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl;

(b) R^1 T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist;

(c) Ring D ein 5-6 gliedriger monozyklischer oder ein 8-10 gliedriger bipyklischer Aryl oder Heteroarylen ist;

(d) R^2 $-\text{R}$ ist und $\text{R}^{2'}$ Wasserstoff ist, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphats, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylen, oder einem 5-6 gliedrigen Heterozyklenring; und

(e) L $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, oder $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ist.

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

(a) R^x ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido;

(b) R^y ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylami-

noalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl;

(c) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroarylring ist, wobei Ring D gegebenenfalls mit einer oder zwei Gruppen ausgewählt aus -Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆ Aliphath, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, oder -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ substituiert ist; und

(d) R^2 ist Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes C₁₋₆ Aliphath, und L ist -O-, -S-, oder -NH-.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei:

(a) R^x Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetimid ist;

(b) R^y ausgewählt ist aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl;

(c) R^1 T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroarylring ist, wobei Ring D gegebenenfalls mit einer oder zwei Gruppen ausgewählt aus -Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆ Aliphath, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, oder -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ substituiert ist; und

(d) R^2 Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes C₁₋₆ Aliphath ist, und L -O-, -S-, oder -NH- ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Q -O- ist und R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-6 gliedrigen Ring mit 0-2 Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel, oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Ringkohlenstoff am besagten kondensierten, durch R^x und R^y gebildeten Ring unabhängig durch Oxo, T-R³, oder L-Z-R³ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Ringstickstoff am besagten, durch R^x und R^y gebildeten Ring unabhängig durch R⁴ substituiert ist; wobei besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

(a) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist;

(b) Ring D ist ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bipyklischer Ring ausgewählt aus einem Aryl- oder Heteroarylring;

(c) R^2 ist -R oder -T-W-R⁶ und R^2 ist Wasserstoff; oder R^2 und R^2 sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden; und

(d) R^3 ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -OR, oder -N(R⁴)₂.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei:

(a) R^1 T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist;

(b) Ring D ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bipyklischer Ring ausgewählt aus einem Aryl- oder Heteroarylring ist;

(c) R^2 -R oder -T-W-R⁶ ist und R^2 Wasserstoff ist; oder R^2 und R^2 sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden; und

(d) R^3 ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, oder -N(R⁴)₂.

10. Verbindung nach Anspruch 8, wobei besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

(a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino-, oder Imidazo-Ring zu bilden;

(b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bipyklischer Ring ausgewählt aus einem Aryl oder Heteroarylring ist;

(c) R^2 ist -R und R^2 ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, einem C₁₋₆ Aliphath, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring; und

(d) R^3 ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -OR, oder -N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphath, oder einem 5-6 gliedrigen Heterocyclyl, Phenyl, oder einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder -N(R⁴)-

11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei:

(a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino-, oder Imidazo-Ring zu bilden;

(b) R^1 T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bipyklischer Ring ausgewählt aus einem Aryl oder Heteroarylring ist;

(c) R^2 -R ist und R^2 Wasserstoff ist, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, einem C₁₋₆ Aliphath, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring; und

(d) R^3 ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, oder -N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphath,

oder einem 5-6 gliedrigen Heterocyclyl, Phenyl, oder einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl, und L -O-, -S-, oder -N(R⁴)- ist.

12. Verbindung nach Anspruch 10, wobei besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino-, oder Cyclohexo-Ring zu bilden;
- (b) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroarylring ist;
- (c) R² ist Wasserstoff oder ein C₁₋₄ Aliphat, und R^{2'} ist Wasserstoff;
- (d) R³ ist ausgewählt aus -R, -OR, oder -N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphat, oder einem 5-6 gliedrigen Heterocyclyl, Phenyl, oder einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder -NH-; und
- (e) Ring D ist durch bis zu drei Gruppen substituiert, die ausgewählt sind aus -Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆ Aliphat, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂O₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, oder -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphat, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring.

13. Verbindung nach Anspruch 12, wobei:

- (a) R^x und R^y zusammengefasst sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino-, oder Cyclohexo-Ring zu bilden;
- (b) R¹ T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroarylring ist;
- (c) R² Wasserstoff oder ein C₁₋₄ Aliphat ist, und R^{2'} Wasserstoff ist;
- (d) R³ ausgewählt ist aus -R, -OR, oder -N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphat, oder einem 5-6 gliedrigen Heterocyclyl, Phenyl, oder einem 5-6 gliedrigen Heteroaryl, und L -O-, -S-, oder -NH- ist; und
- (e) Ring D durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus -Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆ Aliphat, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, oder -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphat, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring.

14. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

- Q' ausgewählt ist aus -C(R⁶)₂-, 1,2-Cyclopropan-diyl, 1,2-Cyclobutan-diyl, oder 1,3-Cyclobutan-diyl;
- R^x Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C₁₋₄ aliphatische Gruppe ist;
- R^y T-R³ oder L-Z-R³ ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ -R, -N(R⁴)₂, oder -OR ist; und besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:
- (a) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylen-einheit ist und wobei besagte Methylen-einheit gegebenenfalls durch -O-, -NH- oder S substituiert ist;
- (b) Ring D ist ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bityklischer Aryl oder Heteroarylring; und
- (c) R² ist -R oder -T-W-R⁶ und R^{2'} ist Wasserstoff, oder R² und R^{2'} sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden.

15. Verbindung nach Anspruch 14, wobei:

- (a) R¹ T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylen-einheit ist und wobei besagte Methylen-einheit gegebenenfalls durch -O-, -NH- oder S substituiert ist;
- (b) Ring D ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bityklischer Aryl oder Heteroarylring ist; und
- (c) R² -R oder -T-W-R⁶ ist und R^{2'} Wasserstoff ist, oder R² und R^{2'} sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden.

16. Verbindung nach Anspruch 14, wobei Q' -C(R⁶)₂- oder 1,2-Cyclopropan-diyl ist, und besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^y ist T-R³ oder L-Z-R³, wobei T Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ ausgewählt ist aus -R, -OR, oder -N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphat, oder 5-6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl;
- (b) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist;
- (c) Ring D ist ein 5-6 gliedriger monozyklischer oder ein 8-10 gliedriger bityklischer Aryl oder Heteroarylring;
- (d) R² ist -R und R^{2'} ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphat, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring; und

(e) L ist -O-, -S-, oder -N(R⁴)-.

17. Verbindung nach Anspruch 16, wobei:

- (a) R^y T-R³ oder L-Z-R³ ist, wobei T Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ ausgewählt ist aus -R, -OR, oder -N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphat, oder 5-6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl;
- (b) R¹ T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist;
- (c) Ring D ein 5-6 gliedriger monozyklischer oder ein 8-10 gliedriger bizyklischer Aryl oder Heteroarylring ist;
- (d) R² -R ist und R² Wasserstoff ist, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆ Aliphat, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring; und
- (e) L -O-, -S-, oder -N(R⁴)- ist.

18. Verbindung nach Anspruch 16, wobei Q' -CH₂- ist und besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^x ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetimido;
- (b) R^y ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl;
- (c) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroarylring ist, wobei Ring D gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen ausgewählt aus -Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆ Aliphat -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, oder -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ substituiert ist; und
- (d) R² ist Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes C₁₋₆ Aliphat, L ist -O-, -S-, oder -NH-.

19. Verbindung nach Anspruch 18, wobei:

- (a) R^x Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetimido ist;
- (b) R^y ausgewählt ist aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl;
- (c) R¹ T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroarylring ist, wobei Ring D gegebenenfalls mit einer bis zwei Gruppen ausgewählt aus -Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆ Aliphat -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, oder -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ substituiert ist; und
- (d) R² Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes C₁₋₆ Aliphat ist, L -O-, -S-, oder -NH- ist.

20. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Q' ausgewählt ist aus -C(R⁶)₂-, 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl, oder 1,3-Cyclobutandiyl, und R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-6 gliedrigen Ring mit 0-2 Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel, oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am besagten, durch R^x und R^y gebildeten Ring durch Oxo, T-R³, oder L-Z-R³ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am besagten, durch R^x und R^y gebildeten Ring durch R⁴ substituiert ist; wobei besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist und wobei besagte Methyleneneinheit gegebenenfalls durch -O-, -NH-, oder -S- ersetzt ist;
- (b) Ring D ist ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bizyklischer Ring ausgewählt aus einem Aryl oder Heteroarylring;
- (c) R² ist -R oder -T-W-R⁶ und R² ist Wasserstoff; oder R² und R² sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden; und
- (d) R³ ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -OR, oder -N(R⁴)₂.

21. Verbindung nach Anspruch 20, wobei:

- (a) R¹ T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist und wobei besagte Methyleneneinheit gegebenenfalls durch -O-, -NH-, oder -S- ersetzt ist;
- (b) Ring D ein 5-7 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bizyklischer Ring ausgewählt aus einem Aryl oder Heteroarylring ist;
- (c) R² -R oder -T-W-R⁶ ist und R² Wasserstoff ist; oder R² und R² sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden; und
- (d) R³ ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, oder -N(R⁴)₂.

22. Verbindung nach Anspruch 20, wobei Q' $-C(R^6)_2$ oder 1,2-Cyclopropandiyl ist, und besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Cyclopento, Cyclohexo, Cyclohepto, Thieno, Piperidino, oder Imidazoring zu bilden;
- (b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylenereinheit ist, und wobei besagte Methylenereinheit gegebenenfalls durch -O- ersetzt ist und Ring D ein 5-6 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bityklischer Ring ausgewählt aus einem Aryl oder Heteroarylring ist;
- (c) R^2 ist -R und R^2 ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphath, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring; und
- (d) R^3 ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -OR, oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphath, oder 5-6 gliedrigem Heterocycl, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder $-N(R^4)-$.

23. Verbindung nach Anspruch 22, wobei:

- (a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Cyclopento, Cyclohexo, Cyclohepto, Thieno, Piperidino, oder Imidazoring zu bilden;
- (b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylenereinheit ist, und wobei besagte Methylenereinheit gegebenenfalls durch -O-, ersetzt ist und Ring D ein 5-6 gliedriger monozyklischer Ring oder ein 8-10 gliedriger bityklischer Ring ausgewählt aus einem Aryl oder Heteroarylring ist;
- (c) R^2 -R ist und R^2 Wasserstoff ist, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphath, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring; und
- (d) R^3 ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphath, oder 5-6 gliedrigem Heterocycl, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl, und L -O-, -S-, oder $-N(R^4)-$ ist.

24. Verbindung nach Anspruch 22, wobei Q' $-CH_2-$ ist, und besagte Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Piperidino, oder Cyclohexo-Ring zu bilden;
- (b) R^1 ist T-Ring D, wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroarylring ist;
- (c) R^2 ist Wasserstoff oder C_{1-4} Aliphath und R^2 ist Wasserstoff;
- (d) R^3 ist ausgewählt aus -R, -OR, oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphath, 5-6 gliedrigem Heterocycl, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder -NH-; und
- (e) Ring D ist mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus -Halogen, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} Aliphath, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, oder $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ substituiert, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphath, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring.

25. Verbindung nach Anspruch 24, wobei:

- (a) R^x und R^y zusammengefasst sind, um einen Benzo, Pyrido, Piperidino, oder Cyclohexo-Ring zu bilden;
- (b) R^1 T-Ring D ist, wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5-6 gliedriger Aryl oder Heteroarylring ist;
- (c) R^2 Wasserstoff oder C_{1-4} Aliphath ist und R^2 Wasserstoff ist;
- (d) R^3 ausgewählt ist aus -R, -OR, oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphath, 5-6 gliedrigem Heterocycl, Phenyl, oder 5-6 gliedrigem Heteroaryl, und L -O-, -S-, oder -NH- ist; und
- (e) Ring D mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus -Halogen, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, gegebenenfalls substituiertem C_{1-6} Aliphath, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, oder $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ substituiert ist, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} Aliphath, Phenyl, einem 5-6 gliedrigen Heteroarylring, oder einem 5-6 gliedrigen heterozyklischen Ring.

26. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-yloxy)-chinazolin-4-yl]-amin;
- (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxychinazolin-4-yl)-amin;
- (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy)-chinazolin-4-yl]-amin;
- (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methylphenoxy)-chinazolin-4-yl]-amin;
- [2-(3-Methoxyphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
- [2-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
- [2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
- [2-(3-Methoxycarbonylphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
- (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxy-methyl-chinazolin-4-yl)-amin;
- (2-Benzylloxymethyl-chinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
- (2-Benzylchinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;

(5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-methylchinazolin-4-yl)-amin;
 [2-(4-Chlorphenoxy-methyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Chlorphenoxy-methyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Chlorphenoxy-methyl)-6-methylpyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Chlorphenoxy-methyl)-6-methylpyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amin;
 (6-methyl-2-phenoxy-methyl-pyrimidin-4-yl)-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(6-methyl-2-phenoxy-methylpyrimidin-4-yl)-amin;
 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(6-methyl-2-phenylsulfanylmethylpyrimidin-4-yl)-amin;
 [6-Methyl-2-(4-methylphenylsulfanylmethyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[6-Methyl-2-(4-methylphenylsulfanylmethyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;
 [2-(4-Fluorphenoxy-methyl)-6-methylpyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Fluorphenoxy-methyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amin;
 (6-Ethyl-2-phenylsulfanylmethylpyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (6-Ethyl-2-phenoxy-methylpyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [6-Ethyl-2-(4-fluorphenoxy-methyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [6-Ethyl-2-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Chlorphenoxy-methyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Chlorphenoxy-methyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Chlorphenoxy-methyl)-6-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Chlorphenoxy-methyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amin;
 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanylmethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-amin;
 [2-(4-Methylphenylsulfanylmethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2,6-Dichlorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [7-Benzyl-2-(2,6-dichlorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [6-Benzyl-2-(4-chlorphenoxy-methyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Chlorphenoxy-methyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2,6-Dichlorbenzyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2,6-Dichlorbenzyl)-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chinazolin-4-yl]-amin;
 (7-Fluor-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chinazolin-4-yl]-amin;
 (5-Fluor-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chinazolin-4-yl]-amin;
 (5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-chinazolin-4-yl]-amin;
 [6-Ethyl-2-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [6-Methyl-2-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [6-Methyl-2-(1-phenyl-cyclopropyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin; und
 [6-Ethyl-2-(1-methyl-1-phenyl-propyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin.

27. Zusammensetzung, welche eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.

28. Zusammensetzung nach Anspruch 27, welche weiters einen zusätzlichen therapeutischen Wirkstoff aufweist.

29. Verfahren zum Inhibieren der Aurora-2 oder GSK-3 Aktivität in einer biologischen Probe, welches den Schritt des in Kontakt bringens der besagten biologischen Probe mit einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 aufweist.

30. Zusammensetzung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28 für die Verwendung zum Inhibieren der Aurora-2 Aktivität in einem Patienten.

31. Zusammensetzung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28 für die Verwendung zum Behandeln einer Aurora-2-vermittelten Krankheit.

32. Zusammensetzung nach Anspruch 31, wobei besagte Krankheit ausgewählt ist aus Kolon-, Brust-, Magen oder Eierstockkrebs.

33. Zusammensetzung nach Anspruch 32, wobei besagtes Verfahren weiters einen zusätzlichen therapeutischen Wirkstoff aufweist.

34. Zusammensetzung nach Anspruch 32, wobei besagter zusätzlicher therapeutischer Wirkstoff ein chemotherapeutischer Wirkstoff ist.

35. Zusammensetzung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28 für die Verwendung zum Inhibieren einer GSK-3 Aktivität in einem Patienten.

36. Zusammensetzung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28 für die Verwendung zum Behandeln einer GSK-3-vermittelten Krankheit.

37. Zusammensetzung nach Anspruch 36, wobei besagte GSK-3-vermittelte Krankheit ausgewählt ist aus Diabetes, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit, Parkinson Krankheit, AIDS-assoziierte Demenz, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose (MS), Schizophrenie, Kardiomyoceten Hypertrophie, Reperfusion/Ischämie, oder Cavities.

38. Zusammensetzung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28 für die Verwendung zum Erhöhen der Glycogensynthese oder Senken der Blutglukosespiegel in einem Patienten.

39. Zusammensetzung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28 für die Verwendung zum Inhibieren der Produktion von hyperphosphoryliertem Tau Protein in einem Patienten.

40. Zusammensetzung nach Anspruch 27 oder Anspruch 28 für die Verwendung zum Inhibieren der Phosphorylierung von β -Catenin in einem Patienten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen