



(12) PATENT

(19) NO

(11) 326850

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

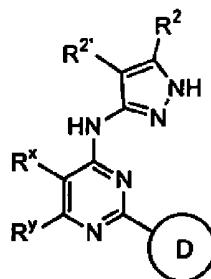
C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20031189	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.09.14 PCT/US01/28803
(22)	Inng.dag	2003.03.14	(85)	Videreføringsdag	2003.03.14
(24)	Løpedag	2001.09.14	(30)	Prioritet	2000.09.15, US, 232795 2000.12.21, US, 257887 2001.04.27, US, 286949
(41)	Alm.tilgj	2003.05.13			
(45)	Meddelt	2009.03.02			
(73)	Innehaver	Vertex Pharmaceuticals Inc, 130 Waverly Street, MA02139-4242 CAMBRIDGE, US Julian M C Golec, 8 Manor Farm, Chapel Road, SN68LS ASHBURY, WILTSHIRE, GB Marion W Wannamaker, 375 Harvard Road, MA01775 STOW, US Cornelia J Forster, 8 Nancy Avenue, NH03076 PELHAM, US Jean-Damien Charrier, c/o Vertex Pharmaceuticals Inc, Cottage Wing, Station Road, Southam, Bishop's Itchington, Oxfordshire CV47 2QB, England, GB Haley Binch, 2 Orchard Way, Harwell, Oxon, Oxfordshire OX11 0LQ, England, GB Ronald Knegtel, 3 Batch Court, Bath Street, Abingdon, Oxfordshire OX1 X1EE, England, GB David Bebbington, 6 Linden Close Speen, Newbury, Berkshire RG14 1QA, England, GB Pan Li, 15 Mystic View Terrace, MA02474 ARLINGTON, US Robert J Davies, 65 Orient Avenue, MA02474 ARLINGTON, US Sanjay Patel, 2 Alder Close, Abingdon, Wiltshire OX14 1YG, England, GB David Kay, 123 Orchard Street, Apartment #36, Somerville, MA 02144, US Albert Pierce, 24 Bates Street, MA02139 CAMBRIDGE, US			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO			
(54)	Benevnelse	Pyrazolforbindelser nyttige som proteinkinaseinhibitorer			
(56)	Anførte publikasjoner	D1: WO 00/21955 A1 D2: Ivashchenko et al.: Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii 12, 1673-77 (1980)			
(57)	Sammendrag				

Denne oppfinnelse beskriver nye pyrazolforbindelser med formel IV: hvori Ring D er en 5-7-leddet monocyklisk ring eller 8-10-leddet bicyklisk ring valgt fra aryl, heteroaryl, heterocyklyl eller karbocyklyl; R^x og R^y er uavhengig valgt fra T- R^3 eller tatt sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en kondensert, umettet eller delvis umettet, 5-8-leddet ring med 1-3 ringheteroatomer valgt fra oksygen, svovel eller nitrogen; og R^2 , R^{21} , T og R^3 er som beskrevet i beskrivelsen. Forbindelsene er nyttige som proteinkinaseinhibitorer, spesielt som inhibitorer av Aurora-2 og GSK~3, for å behandle sykdommer slik som cancer, diabetes og Alzheimers sykdom.



Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som angitt i krav 1 og som er proteinkinaseinhibitorer. Oppfinnelsen angår også sammensetninger inneholdende slike forbindelser som angitt i krav 9 og anvendelse derav for fremstilling av medikamenter som angitt i krav 10 og 12-16. Mer spesielt vedrører denne oppfinnelse slike forbindelser som er inhibitorer av GSK-3- og Aurora-2-proteinkinaser. De aktuelle forbindelser er virksomme for å behandle sykdommer assosiert med disse proteinkinaser, slik som diabetes, kreft og Alzheimers sykdom.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Letingen etter nye terapeutiske midler har i løpet av de siste årene i høy grad blitt hjulpet ved bedre forståelse av strukturen til enzymer og andre biomolekyler assosiert med målsykdommer. En viktig enzymklasse som har vært målet for omfattende studie er proteinkinaser.

Proteinkinaser medierer intracellulær signaltransduksjon. De gjør dette ved å bevirke en fosforyloverføring fra et nukleosidtrifosfat til en proteinakseptor som er involvert i en signalbane. Det er flere kinaser og baner gjennom hvilke ekstracellulære og andre stimuli forårsaker at mange forskjellige cellulære responser forekommer inni cellen. Eksempler på slike stimuli inkluderer miljømessige og kjemiske stresssignaler (f.eks. osmotisk sjokk, varmesjokk, ultrafiolett stråling, bakterielt endotoksin, H_2O_2), cytokiner (f.eks. interlevkin-1 (IL-1) og tumornekrosefaktor α (TNF- α)), og vekstfaktorer (f.eks. granulocyt makrofagekoloni-stimulerende faktor (GM-CSF) og fibroblastvekstfaktor (FGF)). En ekstracellulær stimulus kan forårsake en eller flere cellulære responser relatert til cellevekst, migrasjon, differensiering, sekresjon av hormoner, aktivering av transkripsjonsfaktorer, muskelkontraksjon, glukosemetabolisme, kontroll av proteinsyntese og regulering av celledyklus.

Mange sykdommer er assosiert med abnormale cellulære res-
 ponser utløst av proteinkinase-medierte hendelser. Disse
 sykdommer inkluderer autoimmune sykdommer, inflammatoriske
 sykdommer, nevrologiske og nevrodegenerative sykdommer,
 5 cancer, kardiovaskulære sykdommer, allergier og astma,
 Alzheimers sykdom eller hormon-relaterte sykdommer. Følge-
 lig har det vært en betydelig innsats i medisinsk kjemi for
 å finne proteinkinaseinhibitorer som er effektive som tera-
 peutiske midler.

- 10 Aurora-2 er en serin/treonin-proteinkinase som har vært
 implisert i human kreft, slik som tarm, bryst og andre
 faste tumorer. Denne kinase er antatt å være involvert i
 proteinfosforyleringsforløp som regulerer cellyklusen.
 Spesielt kan Aurora-2 spille en rolle i kontrollering av
 15 den presise segregasjon av kromosomer under mitose. Feil-
 regulering av cellyklusen kan føre til cellulær prolifere-
 rasjon og andre abnormaliteter. I humant koloncancervev
 har Aurora-2-proteinet blitt funnet å være overuttrykket.
 Se Bischoff et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 3052-3065;
 20 Schumacher et al., *J. Cell Biol.*, 1998, 143, 1635-1646;
 Kimura et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 13766-13771.

- Glykogensyntasekinase-3 (GSK-3) er en serin/treonin-pro-
 teinkinase bestående av α og β -isoformer som hver er kodet
 av distinkte gener [Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, **7**,
 25 793-803 (2000); Kim og Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*,
10, 508-514 (2000)]. GSK-3 har blitt implisert i for-
 skjellige sykdommer inklusive diabetes, Alzheimers sykdom,
 CNS-forstyrrelser slik som manisk-depressiv forstyrrelse og
 nevrodegenerative sykdommer og kardiomyocyt hypertrofi [WO
 30 99/65897; WO 00/38675; og Haq et al., *J. Cell Biol.* (2000)
151, 117]. Disse sykdommer kan forårsakes av, eller resul-
 tere i, den abnormale operasjon av visse cellygnalbaner
 hvor GSK-3 spiller en rolle. GSK-3 har blitt funnet å fos-
 forylere og modulere aktiviteten av flere regulatoriske
 35 proteiner. Disse proteiner inkluderer glykogensyntase som
 er det hastighetsbegrensende enzym nødvendig for glykogen-

syntese, mikrotubulen assosierte protein Tau, gentranskripsjonsfaktoren β -catenin, translasjonsinitieringsfaktoren eIF2B, samt ATP citratlyase, aksin, varmesjokkfaktor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB og CEPB α . Disse forskjellige proteinmål impliserer GSK-3 i mange aspekter av cellulær metabolisme, proliferasjon, differensiering og utvikling.

I en GSK-3-mediert bane som er relevant for behandlingen av type II diabetes, fører insulinindusert signalisering til cellulært glukoseopptak og glykogensyntese. Langs denne bane er GSK-3 en negativ regulator av det insulininduserte signal. Normalt forårsaker nærværet av insulin hemming av GSK-3-mediert fosforylering og deaktivering av glykogensyntase. Hemmingen av GSK-3 fører til økt glykogensyntese og glukoseopptak [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)]. I en diabetespasient hvor insulinresponsen er svekket, mislykkes imidlertid glykogensyntese og glukoseopptak i å øke til tross for nærværet av relativt høye blodnivåer av insulin. Dette fører til unormalt høye blodnivåer av glukose med akutte og langtidseffekter som til sist kan resulterer i kardiovaskulær sykdom, renal svikt og blindhet. Hos slike pasienter mislykkes den normale insulininduserte hemming av GSK-3 i å inntreffe. Det har også blitt rapportert at i pasienter med type II diabetes, er GSK-3 over-uttrykket [WO 00/38675]. Terapeutiske inhibitorer av GSK-3 er derfor potensielt nyttige for behandling av diabetespasienter som lider av en svekket respons på insulin.

GSK-3-aktivitet har også blitt assosiert med Alzheimers sykdom. Denne sykdom er karakterisert ved det velkjente β -amyloidpeptid og dannelsen av intracellulære nevrofibrillære knuter. De nevrofibrillære knuter inneholder hyperfosforylert Tau-protein hvor Tau er fosforylert på abnormale steder. GSK-3 har blitt vist å fosforylere disse abnormale steder i celle- og dyremodeller. Dessuten har hem-

ming av GSK-3 blitt vist å forhindre hyperfosforylering av Tau i celler [Lovestone et al., *Current Biology* **4**, 1077-86 (1994); Brownlees et al., *Neuroreport* **8**, 3251-55 (1997)]. Derfor er det antatt at GSK-3-aktivitet kan fremme gene-
 5 ring av de nevrofibrillære knuter og progresjonen av Alzheimers sykdom.

Et annet GSK-3-substrat er β -catenin som degraderes etter fosforylering av GSK-3. Reduserte nivåer av β -catenin har blitt rapportert i schizofrene pasienter og har også blitt
 10 assosiert med andre sykdommer relatert til økning i neuronal celledød [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)].

Som et resultat av den biologiske betydning av GSK-3, er
 15 det i øyeblikket interesse for terapeutisk effektive GSK-3-inhibitorer. Små molekyler som hemmer GSK-3 har nylig blitt rapportert [WO 99/65897 (Chiron) og WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

For mange av de ovennevnte sykdommer assosiert med abnormal
 20 GSK-3-aktivitet, har andre proteinkinaser også blitt gjort til mål for å behandle de samme sykdommer. Imidlertid virker de forskjellige proteinkinaser ofte gjennom forskjellige biologiske baner. For eksempel har visse kinazolinderivater nylig blitt rapportert som inhibitorer av p38 ki-
 25 nase (WO 00/12497 til Scios). Forbindelsene rapporteres å være nyttige for å behandle tilstander karakterisert ved økt p38- α -aktivitet og/eller økt TGF- β -aktivitet. Selv om p38-aktivitet har blitt implisert i en vid variasjon av sykdommer, inklusive diabetes, er ikke p38 kinase rappor-
 30 tert å være en bestanddel av en insulinsignalbane som regulerer glykogensyntese eller glukoseopptak. Forskjellig fra GSK-3 ville derfor ikke p38-hemming være forventet å øke glykogensyntese og/eller glukoseopptak.

Det er et fortsatt behov for å finne nye terapeutiske midler for å behandle humane sykdommer. Proteinkinasene Aurora-2 og GSK-3 er spesielt attraktive mål for oppdagelsen av nye terapeutika på grunn av deres viktige rolle i kreft, diabetes, Alzheimers sykdom og andre sykdommer.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Det har nå blitt funnet at forbindelser av denne oppfinnelse og farmasøytiske sammensetninger derav er effektive som proteinkinaseinhibitorer, spesielt som inhibitorer av Aurora-2 og GSK-3.

Som anvendt heri, skal de følgende definisjoner gjelde med mindre annet er indikert. Frasen "eventuelt substituert" anvendes omvekslende med frasen "substituert eller usubstituert" eller med begrepet "(u)substituert." Med mindre annet er indikert, kan en eventuelt substituert gruppe ha en substituent i hver substituerbare stilling på gruppen, og hver substitusjon er uavhengig av den andre.

Begrepet "alifatisk", som anvendt heri, betyr rettkjedede, forgrenede eller cykliske C_1 - C_{12} hydrokarboner som er fullstendig mettede eller som inneholder en eller flere enheter med umettethet, men som ikke er aromatiske. For eksempel inkluderer passende alifatiske grupper substituerte eller usubstituerte lineære, forgrenede eller cykliske alkyl-, alkenyl-, alkynylgrupper og hybrider derav slik som (cykloalkyl)alkyl, (cykloalkenyl)alkyl eller (cykloalkyl)alkenyl. Begrepene "alkyl", "alkoksy", "hydroksyalkyl", "alkoksyalkyl" og "alkoksykarbonyl", anvendt alene eller som del av en større enhet inkluderer både rette og forgrenede kjeder inneholdende ett til tolv karbonatomer. Begrepene "alkenyl" og "alkynyl" anvendt alene eller som del av en større enhet skal inkludere både rette og forgrenede kjeder inneholdende to til tolv karbonatomer. Begrepet "cykloalkyl" anvendt alene eller som del av en større enhet skal inkludere cykliske C_3 - C_{12} hydrokarboner som er fullstendig met-

tede eller som inneholder en eller flere enheter med umet-
tethet, men som ikke er aromatiske.

Begrepene "haloalkyl", "haloalkenyl" og "haloalkoksy" betyr
alkyl, alkenyl eller alkoksy, som tilfellet kan være, sub-
stituert med ett eller flere halogenatomer. Begrepet "halo-
gen" betyr F, Cl, Br eller I.

Begrepet "heteroatom" betyr nitrogen, oksygen eller svovel
og inkluderer enhver oksidert form av nitrogen og svovel,
og den kvaterniserte form av ethvert basisk nitrogen.
Dessuten inkluderer begrepet "nitrogen" et substituerbart
nitrogen i en heterocyklisk ring. Som et eksempel, i en
mettet eller delvis umettet ring med 0-3 heteroatomer valgt
fra oksygen, svovel eller nitrogen, kan nitrogenet være N
(som i 3,4-dihydro-2H-pyrrolyl), NH (som i pyrrolidinyll)
eller NR^+ (som i N-substituert pyrrolidinyll).

Begrepene "karbocykel", "karbocyklyl", "karbocyklo" eller
"karbocyklisk", som anvendt heri, betyr et alifatisk ring-
system som har tre til fjorten ledd. Begrepene "karbocy-
kel", "karbocyklyl", "karbocyklo" eller "karbocyklisk" en-
ten mettet eller delvis umettet, refererer også til ringer
som eventuelt er substituerte. Begrepene "karbocykel",
"karbocyklyl", "karbocyklo" eller "karbocyklisk" inkluderer
også alifatiske ringer som er kondensert til en eller flere
aromatiske eller ikke-aromatiske ringer, slik som i en de-
kahydronaftyll eller tetrahydronaftyll, hvor radikalet eller
tilknytningspunktet er på den alifatiske ring.

Begrepet "aryl" anvendt alene eller som del av en større
enhet som i "aralkyl", "aralkoksy" eller "aryloksyalkyl",
refererer til aromatiske ringgrupper som har fem til fjor-
ten ledd, slik som fenyl, benzyl, fenetyl, 1-naftyll, 2-naf-
tyll, 1-antracyll og 2-antracyll. Begrepet "aryl" refererer
også til ringer som eventuelt er substituerte. Begrepet
"aryl" kan anvendes omvekslende med begrepet "aryllring".
"Aryll" inkluderer også kondenserte polycykliske aromatiske

ringsystemer hvor en aromatisk ring er kondensert til en eller flere ringer. Eksempler inkluderer 1-naftyl, 2-naftyl, 1-antracyl og 2-antracyl. Også inkludert innenfor rammen av begrepet "aryl", som det anvendes heri, er en gruppe hvor en aromatisk ring er kondensert til en eller flere ikke-aromatiske ringer, slik som i en indanyl, fenantridinyll eller tetrahydronaftyl, hvor radikalet eller tilknytningspunktet er på den aromatiske ring.

Begrepet "heterocykel", "heterocyklyl" eller "heterocyklisk" som anvendt heri inkluderer ikke-aromatiske ringsystemer med fem til fjorten ledd, fortrinnsvis fem til ti, hvor ett eller flere ringkarboner, fortrinnsvis ett til fire, hver er erstattet av et heteroatom slik som N, O eller S. Eksempler på heterocykliske ringer inkluderer 3-1H-benzimidazol-2-on, (1-substituert)-2-okso-benzimidazol-3-yl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, [1,3]-dioksalanyl, [1,3]-ditiolanyl, [1,3]-dioksanyl, 2-tetrahydrotiofenyl, 3-tetrahydrotiofenyl, 2-morfolinyl, 3-morfolinyl, 4-morfolinyl, 2-tiomorfolinyl, 3-tiomorfolinyl, 4-tiomorfolinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 4-tiazolidinyl, diazolonyl, N-substituert diazolonyl, 1-ftalimidinyl, benzoksanyll, benzopyrrolidinyl, benzopiperidinyl, benzoksolanyl, benzotiolanyl og benzotianyl. Også inkludert innenfor rammen av begrepet "heterocyklyl" eller "heterocyklisk", som det anvendes heri, er en gruppe i hvilken en ikke-aromatisk heteroatominneholdende ring er kondensert til en eller flere aromatiske eller ikke-aromatiske ringer, slik som i en indolinyl, kromanyl, fenantridinyll eller tetrahydrokino-
linyl, hvor radikalet eller tilknytningspunktet er på den ikke-aromatisk heteroatominneholdende ring. Begrepet "heterocykel", "heterocyklyl" eller "heterocyklisk" enten mettet eller delvis umettet, refererer også til ringer som eventuelt er substituerte.

Begrepet "heteroaryl", anvendt alene eller som del av en større enhet som i "heteroaralkyl" eller "heteroarylalkoksy", refererer til heteroaromatiske ringgrupper med fem til fjorten ledd. Eksempler på heteroarylringer inkluderer 2-furanyl, 3-furanyl, N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 3-isoksazolyl, 4-isoksazolyl, 5-isoksazolyl, 2-oksadiazolyl, 5-oksadiazolyl, 2-oksazolyl, 4-oksazolyl, 5-oksazolyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-pyrimidyl, 3-pyridazinyl, 2-tiazolyl, 4-tiazolyl, 5-tiazolyl, 5-tetrazolyl, 2-triazolyl, 5-triazolyl, 2-tienyl, 3-tienyl, karbazolyl, benzimidazolyl, benzotienyl, benzofuran-yl, indolyl, kinolinyl, benzotriazolyl, benzotiazolyl, benzooksazolyl, benzimidazolyl, isokinolinyl, indolyl, isoindolyl, akridinyl eller benzoisoksazolyl. Også inkludert innenfor rammen av begrepet "heteroaryl", som det anvendes heri, er en gruppe i hvilken en heteroatomisk ring er kondensert til en eller flere aromatiske eller ikke-aromatiske ringer hvor radikalet eller tilknytningspunktet er på den heteroaromatiske ring. Eksempler inkluderer tetrahydrokinolinyl, tetrahydroisokinolinyl og pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. Begrepet "heteroaryl" refererer også til ringer som eventuelt er substituerte. Begrepet "heteroaryl" kan anvendes omvekslende med begrepet "heteroarylring" eller begrepet "heteroaromatisk".

En aryl (inklusive aralkyl, aralkoksy, aryloksyalkyl og lignende) eller heteroarylgruppe (inklusive heteroaralkyl og heteroarylalkoksy og lignende) kan inneholde en eller flere substituenten. Eksempler på passende substituenten på det umettede karbonatom i en aryl-, heteroaryl-, aralkyl- eller heteroaralkylgruppe inkluderer et halogen, $-R^{\circ}$, $-OR^{\circ}$, $-SR^{\circ}$, 1,2-metylen-dioksy, 1,2-etylendioksy, beskyttet OH (slik som acyloksy), fenyl (Ph), substituert Ph, $-O(Ph)$, substituert $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, substituert $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, substituert $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$, $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$, $-C(O)C(O)R^{\circ}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$,

- $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^\circ)_2$,
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{V}-\text{R}^\circ)(\text{R}^\circ)$;
 hvori R° er hydrogen, en substituert eller usubstituert
 5 alifatisk gruppe, en usubstituert heteroaryl eller hetero-
 cyklisk ring, fenyl (Ph), substituert Ph, $-\text{O}(\text{Ph})$, substitu-
 ert $-\text{O}(\text{Ph})$, $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ eller substituert $-\text{CH}_2(\text{Ph})$; y er 0-6;
 og V er en tilknytningsgruppe. Eksempler på substituent-
 er på den alifatiske gruppe eller fenylringen i R° inkluderer
 10 amino, alkylamino, dialkylamino, aminokarbonyl, halogen,
 alkyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylami-
 nokarbonyloksy, dialkylaminokarbonyloksy, alkoksy, nitro,
 cyano, karboksy, alkoksykarbonyl, alkylkarbonyl, hydroksy,
 haloalkoksy eller haloalkyl.
- 15 En alifatisk gruppe eller en ikke-aromatisk heterocyklisk
 ring kan inneholde en eller flere substituent-
 er. Eksempler
 på passende substituent-
 er på det mettede karbon i en alifa-
 tisk gruppe eller i en ikke-aromatisk heterocyklisk ring
 inkluderer de listet over for det umettede karbon i en
 20 aryl- eller heteroarylgruppe og de følgende: $=\text{O}$, $=\text{S}$,
 $=\text{NNHR}^*$, $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHCO}_2(\text{alkyl})$,
 $=\text{NNHSO}_2(\text{alkyl})$ eller $=\text{NR}^*$, hvor hver R^* er uavhengig valgt
 fra hydrogen, en usubstituert alifatisk gruppe eller en
 substituert alifatisk gruppe. Eksempler på substituent-
 25 er på den alifatiske gruppe inkluderer amino, alkylamino,
 dialkylamino, aminokarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminokar-
 bonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylaminokarbonyloksy, dial-
 kylaminokarbonyloksy, alkoksy, nitro, cyano, karboksy, al-
 koksykarbonyl, alkylkarbonyl, hydroksy, haloalkoksy eller
 30 haloalkyl.

Passende substituent-
 er på nitrogenet i en ikke-aromatisk
 heterocyklisk ring inkluderer $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$,
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$, og $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$; hvori R^+ er hydrogen, en alifa-
 35 tisk gruppe, en substituert alifatisk gruppe, fenyl (Ph),
 substituert Ph,

-O(Ph), substituert -O(Ph), CH₂(Ph), substituert CH₂(Ph), eller en usubstituert heteroaryl- eller heterocyklisk ring. Eksempler på substituenten på den alifatiske gruppe eller fenylingen inkluderer amino, alkylamino, dialkylamino, aminokarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminokarbonyl, dialkylaminokarbonyl, alkylaminokarbonyloksy, dialkylaminokarbonyloksy, alkoksy, nitro, cyano, karboksy, alkoksylkarbonyl, alkylkarbonyl, hydroksy, haloalkoksy eller haloalkyl.

Begrepet "tilknytningsgruppe" eller "tilknytter" betyr en organisk enhet som knytter sammen to deler av en forbindelse. Tilknyttene omfatter typisk et atom slik som oksygen eller svovel, en enhet slik som -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, eller en kjede av atomer, slik som en alkylidenkjede. En tilknytters molekylmassen er typisk i området på ca 14 til 200, fortrinnsvis i området 14 til 96 med en lengde på opp til ca seks atomer. Eksempler på tilknyttene inkluderer en mettet eller umettet C₁₋₆ alkylidenkjede som eventuelt er substituert, og hvori ett eller to mettede karboner i kjeden eventuelt er erstattet av -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -SO₂NH- eller -NHSO₂-.

Begrepet "alkylidenkjede" refererer til en eventuelt substituert, rett eller forgrenet karbonkjede som kan være fullstendig mettet eller ha en eller flere enheter med umettethet. De eventuelle substituenten er som beskrevet over for en alifatisk gruppe.

En kombinasjon av substituenten eller variabler er tillatt bare hvis en slik kombinasjon resulterer i en stabil eller kjemisk mulig forbindelse. En stabil forbindelse eller kjemisk mulig forbindelse er en hvor den kjemiske struktur ikke endres vesentlig når den holdes ved en temperatur på 40 °C eller mindre, i fravær av fuktighet eller andre kjemisk reaktive betingelser, i minst en uke.

Med mindre annet er fastsatt er strukturer beskrevet heri også ment å inkludere alle stereokjemiske former av strukturen; dvs. R- og S-konfigurasjonene for hvert asymmetriske senter. Derfor er enkelt stereokjemiske isomerer samt
5 enantiomere og diastereomere blandinger av de foreliggende forbindelser innenfor rammen av oppfinnelsen. Med mindre annet er fastsatt, er strukturer beskrevet heri også ment å inkludere forbindelser som bare er forskjellige i nærværet av ett eller flere isotopt anrikede atomer. For eksempel
10 er forbindelser som har de foreliggende strukturer bortsett fra erstatningen av et hydrogen med et deuterium eller tritium, eller erstatningen av et karbon med et ^{13}C - eller ^{14}C -anrikt karbon innenfor rammen av denne oppfinnelse.

Forbindelser med formel **IV** eller salter derav kan
15 formuleres i sammensetninger. I en foretrukket utførelse er sammensetningen en farmasøytisk sammensetning. I en utførelse omfatter sammensetningen en mengde av proteinkinaseinhibitoren effektiv for å hemme en proteinkinase, spesielt GSK-3, i en biologisk prøve eller i
20 en pasient. I en annen utførelse kan forbindelser av denne oppfinnelse og farmasøytiske sammensetninger derav, som omfatter en mengde av proteinkinaseinhibitoren effektive for å behandle eller forebygge en GSK-3-mediert tilstand og en farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans eller vehikkel,
25 formuleres for administrasjon til en pasient.

Begrepet "GSK-3-mediert tilstand" eller "sykdom", som anvendt heri, betyr enhver sykdom eller annen skadelig betingelse eller tilstand hvor GSK-3 er kjent for å spille en rolle. Slike sykdommer eller tilstander inkluderer
30 diabetes, Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom, AIDS-assosiert demens, amyotrofisk lateral sklerose (AML), multippel sklerose (MS), schizofreni, kardiomyet hypertrofi, reperfusjon/iskemi og skallethet.

Ett aspekt av denne oppfinnelse vedrører å øke glykogensyntese og/eller senke blodnivåer av glukose i en pasient.
35

Dette er spesielt nyttig for diabetespasienter. Ellers kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen hemme produksjonen av hyperfosforylert Tau-protein, noe som er nyttig for å stanse eller saktne progresjonen av Alzheimers sykdom.

5 Forbindelsene kan også hemme fosforyleringen av β -catenin, noe som er nyttig for å behandle schizofreni.

Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører å hemme GSK-3-aktivitet i en biologisk prøve, hvilken fremgangsmåte omfatter å kontakte den biologiske prøve med en GSK-3-inhibitor
10 med formel **IV**.

Begrepet "Aurora-2-mediert tilstand" eller "sykdom", som anvendt heri, betyr enhver sykdom eller annen skadelig tilstand hvor Aurora er kjent for å spille en rolle. Begrepet "Aurora-2-mediert tilstand" eller "sykdom" betyr også de
15 sykdommer eller tilstander som lindres av behandling med en Aurora-2-inhibitor. Slike tilstander inkluderer, uten begrensning, kreft. Begrepet "kreft" inkluderer de følgende cancere: tarm og ovarie.

Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører hemming av Aurora-2-aktivitet i en biologisk prøve, hvilken fremgangsmåte omfatter å kontakte den biologiske prøve med Aurora-2-inhibitoren med formel **IV**, eller en sammensetning derav.
20

Begrepet "CDK-2-mediert tilstand" eller "sykdom", som anvendt heri, betyr enhver sykdom eller annen skadelig tilstand hvor CDK-2 er kjent for å spille en rolle. Begrepet "CDK-2-mediert tilstand" eller "sykdom" betyr også de sykdommer eller tilstander som lindres ved behandling med en CDK-2 inhibitor. Slike tilstander inkluderer kreft, Alzheimers sykdom, restenose, angiogenese, glomerulonefritt, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, aterosklerose, alopeci og autoimmune sykdommer slik som revmatoid artritt. Se Fischer, P.M. og Lane, D.P., *Current Medicinal Chemistry*, **7**, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. og Pestell, R., *Exp. Opin. Invest.*
25
30

Drugs, **9**, 1849 (2000); Fry, D.W. og Garrett, M.D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, **2**, 40-59 (2000).

Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører hemming av CDK-2-aktivitet i en biologisk prøve, hvilken fremgangsmåte omfatter å administrere til pasienten en forbindelse med formel **IV** eller en sammensetning omfattende forbindelsen.

Begrepet "ERK-mediert tilstand", som anvendt heri betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelig tilstand hvor ERK er kjent for å spille en rolle. Begrepet "ERK-2-mediert tilstand" eller "sykdom" betyr også de sykdommer eller tilstander som lindres av behandling med en ERK-2-inhibitor. Slike tilstander inkluderer kreft, slag, diabetes, hepatomegali, kardiovaskulær sykdom inklusive kardiomegali, Alzheimers sykdom, cystisk fibrose, viral sykdom, autoimmune sykdommer, aterosklerose, restenose, psoriasis, allergiske forstyrrelser inklusive astma, inflammasjon, nevrologiske forstyrrelser og hormonrelaterte sykdommer. Begrepet "cancer" inkluderer, men er ikke begrenset til de følgende cancere: bryst, ovarium, livmorhals, prostata, testikkel, genitourinært system, øsofag, larynks, glioblastom, nevroblastom, mage, hud, keratoakantom, lunge, epidermoid karsinom, storcellet karsinom, småcellet karsinom, lung adenokarsinom, bein, kolon, adenom, pankreas, adenokarsinom, skjoldbrusk, follikulær karsinom, uddifferensiert karsinom, papillærkarsinom, seminom, melanom, sarkom, blærekarzinom, leverkarzinom og galleganger, nyrekarsinom, myeloid forstyrrelser, lymfoide forstyrrelser, Hodgkins, hårceller, bukkalhulrom og farynks (oral), leppe, tunge, munn, farynks, tynntarm, kolon-rektum, tykktarm, rektum, hjerne og sentralnervesystem og leukemi. ERK-2 proteinkinase og dens implikasjon i forskjellige sykdommer har blitt beskrevet [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**,
 5 1658; Frey og 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].

Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører hemming av ERK-2-aktivitet i en biologisk prøve, hvilken fremgangsmåte
 10 omfatter å administrere til pasienten en forbindelse med formel **IV** eller en sammensetning omfattende forbindelsen.

Begrepet "AKT-mediert tilstand", som anvendt heri, betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelig tilstand hvor AKT er kjent for å spille en rolle. Begrepet "AKT-mediert
 15 tilstand" eller "sykdom" betyr også de sykdommer eller tilstander som lindres av behandling med en AKT-inhibitor. AKT-medierte sykdommer eller tilstander inkluderer, proliferative forstyrrelser, kreft og nevrodegenerative forstyrrelser. Assosiasjonen av AKT, også kjent som
 20 proteinkinase B, med forskjellige sykdommer har blitt beskrevet [Khawaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, **19** 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, **20** 2000].

Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører hemming av AKT-aktivitet i en biologisk prøve, hvilken fremgangsmåte
 25 omfatter å administrere til den biologiske prøve en forbindelse med formel **IV** eller en sammensetning omfattende forbindelsen.

Begrepet "Src-mediert tilstand", som anvendt heri betyr enhver sykdomstilstand eller annen skadelig tilstand hvor Src er kjent for å spille en rolle. Begrepet "Src-mediert til-
 30 stand" eller "sykdom" betyr også de sykdommer eller tilstander som lindres av behandling med en Src-inhibitor. Slike tilstander inkluderer, hyperkalsemi, osteoporose,

osteoartritt, cancer, symptomatisk behandling av
 beinmetastaser og Pagets sykdom. Src proteinkinase og dens
 implikasjon i forskjellige sykdommer har blitt beskrevet
 [Soriano, *Cell*, **69**, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, **64**,
 5 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, **104**, 137 (1999);
 Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, **25**(7), 717, (2000);
 Talamonti, *J. Clin. Invest.*, **91**, 53 (1993); Lutz, *Biochem.*
Biophys. Res. **243**, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, **261**,
 13754 (1986); Bolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 2251
 10 (1987); Masaki, *Hepatology*, **27**, 1257 (1998); Biscardi, *Adv.*
Cancer Res., **76**, 61 (1999); Lynch, *Leukemia*, **7**, 1416
 (1993); Wiener, *Clin. Cancer Res.*, **5**, 2164 (1999); Staley,
Cell Growth Diff., **8**, 269 (1997)].

Et annet aspekt av oppfinnelsen vedrører hemming av Src-ak-
 15 tivitet i en biologisk prøve, hvilken fremgangsmåte
 omfatter å administrere til den biologiske prøve en for-
 bindelse med formel **IV** eller en sammensetning omfattende
 forbindelsen.

Begrepet "farmasøytisk akseptabel bærer, adjuvans, eller
 20 vehikkel" refererer til en ikke-toksisk bærer, adjuvans el-
 ler vehikkel og som ikke ødelegger den farmakologiske
 aktivitet derav.

Begrepet "biologisk prøve", som anvendt heri, inkluderer,
 uten begrensning, cellekulturer eller ekstrakter derav;
 25 preparater av et enzym passende for *in vitro* assay; biopsi-
 materiale skaffet fra et pattedyr eller ekstrakter derav;
 og blod, saliva, urin, feces, sæd, tårer, eller andre
 kroppsvæsker eller ekstrakter derav.

Mengden effektiv for å hemme proteinkinase, for eksempel
 30 GSK-3 og Aurora-2, er en som målbart hemmer kinaseaktivite-
 ten sammenlignet med aktiviteten av enzymet i fravær av en
 inhibitor. Enhver fremgangsmåte kan anvendes for å be-
 stemme hemming slik som, for eksempel, de biologiske test-
 eksempler beskrevet under.

Farmasøytisk akseptable bærere som kan anvendes i disse farmasøytiske sammensetninger inkluderer, ionebyttere, alumina, aluminiumstearat, lecitin, serumproteiner, slik som humant serumalbumin, buffersubstanser slik som

5 fosfater, glysin, sorbinsyre, kaliumsorbit, delvise glyseridblandinger av mettede vegetabiliske fettsyrer, vann, salter eller elektrolytter, slik som protaminsulfat, dinatriumhydrogenfosfat, kaliumhydrogenfosfat, natriumklorid, sinksalter, kolloidal silika, magnesiumtri-

10 silikat, polyvinylpyrrolidon, cellulosebaserte substanser, polyetylglykol, natriumkarboksymetylcellulose, polyakrylater, vokser, polyetylen-polyoksypropylen-blokkpolymerer, polyetylglykol og ullfett.

Sammensetningene av den foreliggende oppfinnelse kan administreres oralt, parenteralt, ved inhalasjonsspray, topisk,

15 rektalt, nasalt, bukkalt, vaginalt eller via et implantert reservoar. Begrepet "parenteral" som anvendt heri inkluderer subkutane, intravenøse, intramuskulære, intra-artikulære, intra-synoviale, intrasternale, intratekale, intrahe-

20 patiske, intralesjonale og intrakranielle injeksjons- eller infusjonsteknikker. Fortrinnsvis administreres sammensetningene oralt, intraperitonealt eller intravenøst.

Sterile injiserbare former av sammensetningene av denne oppfinnelse kan være vandig eller oljeaktig suspensjon.

25 Disse suspensjoner kan formuleres i henhold til teknikker kjent i faget som anvender passende dispergerings- eller fuktemidler og suspensjonsmidler. Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt-akseptabelt for-

30 tynningsmiddel eller løsningsmiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable vehikler og løsningsmidler som kan anvendes er vann, Ringers løsning og isoton natriumkloridløsning. I tillegg anvendes konvensjonelt sterile, fikserte oljer som et løsningsmiddel eller

35 suspensjonsmedium. For dette formål kan enhver forekomende fiksert olje anvendes inklusive syntetiske mono- eller

diglyserider. Fettsyrer, slik som oleinsyre og dens glyseridderivater, er nyttige i fremstillingen av injiserbare, like som naturlige farmasøytisk akseptable oljer er, slik som olivenolje eller ricinusolje, spesielt i sine polyoksyetylerte versjoner. Disse oljeløsninger eller suspensjoner kan også inneholde et langkjedet alkoholfortynningsmiddel eller dispergeringsmiddel, slik som karboksymetylcellulose eller lignende dispergeringsmidler som vanligvis anvendes i formuleringen av farmasøytisk akseptable doseringsformer inklusive emulsjoner og suspensjoner. Andre vanlig anvendte surfaktanter, slik som Tween, Span og andre emulgeringsmidler eller biotilgjengelighetsforsterkere som vanligvis anvendes i fremstillingen av farmasøytisk akseptable faste, flytende eller andre doseringsformer kan også anvende for formuleringsformål.

De farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kan administreres oralt i enhver oral akseptabel doseringsform inklusive, kapsler, tabletter, vandige suspensjoner eller løsninger. I tilfellet med tabletter for oral bruk inkluderer vanligvis anvendte bærere laktose og maisstivelse. Smøremidler, slik som magnesiumstearat, tilsettes også typisk. For oral administrasjon i en kapselform, inkluderer nyttige fortynningsmidler laktose og tørket maisstivelse. Når vandige suspensjoner er krevd for oral anvendelse, kombineres den aktive ingrediens med emulgerings- og suspensjonsmidler. Hvis ønsket kan visse søte-, smaks- eller fargemidler også tilsettes.

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

De farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kan også administreres topisk, spesielt når behandlingsmålet inkluderer områder eller organer lett tilgjengelige ved topisk applikasjon, inklusive sykdommer i øyet, huden, eller
5 det lavere intestinale system. Passende topiske formuleringer fremstilles lett for hvert av disse områder eller organer.

Topisk applikasjon for det lavere intestinale system kan bevirkes i en rektal suppositorisk formulering (se over)
10 eller i en passende klystérformulering. Topisk-transdermale plaster kan også anvendes.

For topiske applikasjoner kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres i en passende salve inneholdende den aktive komponent suspendert eller løst i en eller flere bærere.
15 Bærere for topisk administrasjon av forbindelsene av denne oppfinnelse inkluderer, mineralolje, parafinolje, vaselin, propylenglykol, polyoksyetylen, polyoksypropylenforbindelse, emulgerende voks og vann. Alternativt kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres i en passende
20 lotion eller krem inneholdende de aktive komponenter suspendert eller løst i en eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Passende bærere inkluderer, mineralolje, sorbitanmonostearat, polysorbat 60, cetylestervoks, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol,
25 benzylalkohol og vann.

For oftalmisk bruk kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres som mikroniserte suspensjoner i isoton, pH-justert steril saltløsning, eller, fortrinnsvis, som løsninger i isoton, pH-justert steril saltløsning, enten med eller
30 uten et konserveringsmiddel slik som benzylalkoniumklorid. Alternativt, for oftalmisk bruk, kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres i en salve slik som petrolatum.

De farmasøytiske sammensetninger av denne oppfinnelse kan også administreres ved nasal aerosol eller inhalasjon.

Slike sammensetninger fremstilles i henhold til teknikker velkjente i faget for farmasøytisk formulering og kan fremstilles som løsninger i saltløsning, ved å anvende benzylalkohol eller andre passende konserveringsmidler, absorpsjonsfremmere for å øke biotilgjengelighet, fluorkarboner, og/eller andre konvensjonelle solubiliserings- eller dispergeringsmidler.

I tillegg til forbindelsene av denne oppfinnelse kan også farmasøytisk akseptable derivater eller prodroger av forbindelsene av denne oppfinnelse anvendes i sammensetninger for å behandle eller forebygge de over identifiserte sykdommer eller forstyrrelses.

Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene av denne oppfinnelse inkluderer de avledet fra farmasøytisk akseptable uorganiske og organiske syrer og baser. Eksempler på passende syresalter inkluderer acetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, citrat, kamforat, kamforsulfonat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dodecylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glukohexanoat, glyserofosfat, glykolat, hemisulfat, heptanoat, hekzanoat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyetansulfonat, laktat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, nitrat, oksalat, palmoat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, fosfat, pikrat, pivalat, propionat, salisylat, succinat, sulfat, tartrat, tiocyanat, tosylat og undekanoat. Andre syrer, slik som oksalsyre, selv om de ikke i seg selv er farmasøytisk akseptable, kan anvendes i fremstillingen av salter av oppfinnelsen og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonsalter.

Salter avledet fra passende baser inkluderer alkalimetall (f.eks. natrium og kalium), alkalijordmetall (f.eks. magnesium), ammonium og $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ salter. Denne oppfinnelse regner også med kvaterniseringen av alle basiske nitrogeninnholdende grupper av forbindelsene brakt for dagen

heri. Vann eller oljeløslige eller dispersible produkter kan oppnås ved slik kvaternisering.

Mengden av proteinkinaseinhibitoren som kan kombineres med bærermaterialene for å frembringe en enkelt doseringsform vil variere avhengig av den behandlede pasient og den spesielle administrasjonsmåte. Fortrinnsvis bør sammensetningene formuleres slik at en dosering på mellom 0,01 - 100 mg/kg kroppsvekt/dag av inhibitoren kan administreres til en pasient som mottar disse sammensetninger.

Det skal også forstås at en spesifikk dosering og behandlingsregime for enhver spesiell pasient vil avhenge av mange forskjellige faktorer, inklusive aktiviteten av den spesifikke forbindelse anvendt, alderen, kroppsvekten, generell helse, kjønn, diett, administrasjonstid, ekskresjonshastighet, legemiddelkombinasjon, og den behandlende leges vurdering og alvorligheten av den spesielle sykdom som behandles. Mengden av inhibitoren vil også avhenge av den spesielle forbindelse i sammensetningen.

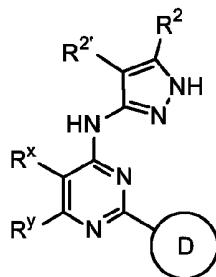
Avhengig av den spesielle proteinkinasemediert tilstand som skal behandles eller forebygges, kan ytterligere terapeutiske midler, som normalt administreres for å behandle eller forebygge denne tilstand, administreres sammen med inhibitorene av denne oppfinnelse. For eksempel, i behandlingen av diabetes kan andre anti-diabetiske midler kombineres med GSK-3-inhibitorene av denne oppfinnelse for å behandle diabetes. Disse midler inkluderer, insulin eller insulinanaloger, i injiserbar eller inhalasjonsform, glitazoner, alfa-glukosidaseinhibitorer, biguanider, insulinsensibilisatorer og sulfonylureaer.

Andre eksempler på midler inhibitorene av denne oppfinnelse også kan kombineres med inkluderer, kjemoterapeutiske midler eller andre anti-proliferative midler slik som adriamycin, deksametason, vincristin, cyklofosfamid, fluoruracil, topotecan, taxol, interferoner og plati-

naderivater; anti-inflammatoriske midler slik som kortikosteroider, TNF-blokkere, IL-1 RA, azatioprin, cyklofosfamid og sulfasalazin; immunomodulerende og immunosuppressive midler slik som cyklosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolat mofetil, interferoner, kortikosteroider, cyklofosfamid, azatioprin og sulfasalazin; nevrotrofiske faktorer slik som acetylkolinesteraseinhibitorer, MAO-inhibitorer, interferoner, anti-konvulsiver, ione kanalblokkere, riluzol og anti-Parkinson midler; midler for behandling av kardiovaskulær sykdom slik som beta-blokkere, ACE-inhibitorer, diuretika, nitrater, kalsiumkanalblokkere og statiner; midler for behandling av leversykdom slik som kortikosteroider, kolestyramin, interferoner og antivirale midler; midler for behandling av blodforstyrrelser slik som kortikosteroider, anti-leukemiske midler og vekstfaktorer; og midler for behandling av immundefektforstyrrelser slik som gamma-globulin.

Disse tilleggsmidler kan administreres separat fra den proteinkinaseinhibitor-inneholdende sammensetning, som del av et multippelt doseringsregime. Alternativt kan disse midler være del av en enkelt doseringsform, blandet sammen med proteinkinaseinhibitoren av denne oppfinnelse i en enkelt sammensetning.

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med formel **IV**:



IV

eller et farmasøytisk akseptabelt derivat eller prodroge
derav, hvori:

Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl
eller pyridyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkyl,
5 halogen eller CF₃; eller D er 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksan
eller piperidinyll eventuelt substituert med C₁₋₆alkyl;

R^x og R^y er uavhengig valgt fra H, C₁₋₆alkyl, nitro, amino,
C₁₋₆alkoksy(C₁₋₆alkyl), fenyl og -S-(fenyl), hvori nevnte
fenyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkoksy eller
10 NHC(=O)CH₃; eller R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende
atomer for å danne en kondensert, umettet eller delvis
umettet, 5-8-leddet ring med 1-3 ringheteroatomer valgt fra
oksygen, svovel eller nitrogen hvori nevnte ring eventuelt
er substituert med CH₂fenyl;

15 R² og R^{2'} er uavhengig valgt fra H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksy-
karbonyl, fenyl, furanyl eller syklopropyl; eller R² og R^{2'}
tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en
benzoring eventuelt substituert med fluor.

Når R^x- og R^y-gruppene i formel **IV** tas sammen for å danne
20 en kondensert ring, inkluderer foretrukne R^x/R^y-ringer en
5-, 6-, 7- eller 8-leddet umettet eller delvis umettet ring
med 1-2 ringheteroatomer. Dette gir et bicyklisk
ringsystem inneholdende pyrimidinringen.

I det monocykliske pyrimidinringsystem i formel **IV**, inklu-
25 derer foretrukne R^x-grupper hydrogen, amino, nitro eller en
C₁₋₄ alkylgruppe slik som metyl, etyl, isopropyl eller t-
butyl. Eksempler på foretrukne R^y-grupper inkluderer 2-
pyridyl, 4-pyridyl, piperidinyll, metyl, etyl, isopropyl, t-
butyl, alkyl- eller dialkylamino, acetamido, eventuelt
30 fenyl, metoksyfenyl, trimetoksyfenyl, eller halosubstituert
fenyl og metoksymetyl.

Eksempler på foretrukne R^2 -grupper inkluderer metyl, t-butyl, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, furanyl, og fenyl.

Foretrukne formel **IV**-forbindelser er valgt fra gruppen forbindelser hvor:

- 5 (a) Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C_{1-6} alkyl, halogen eller CF_3 ;
- (b) R^x er hydrogen eller C_{1-4} alkyl og R^y er H, C_{1-6} alkyl, nitro, amino, C_{1-6} alkoksyl C_{1-6} alkyl, fenyl og $-\text{S}-(\text{fenyl})$,
 10 hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med C_{1-6} alkolksy eller $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$; eller R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 5-7-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringheteroatomer; og
- (c) $R^{2'}$ er hydrogen eller metyl og R^2 er H, C_{1-6} alkyl,
 15 C_{1-6} alkoksylkarbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl; eller R^2 og $R^{2'}$ tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en benzoring.

Mer foretrukne forbindelser med formel **IV** er forbindelser hvor:

- 20 (a) Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C_{1-6} alkyl, halogen eller CF_3 ;
- (b) R^x er hydrogen eller C_{1-4} alkyl og R^y er H, C_{1-6} alkyl, nitro, amino, C_{1-6} alkoksyl C_{1-6} alkyl, fenyl og $-\text{S}-(\text{fenyl})$,
 25 hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med C_{1-6} alkoksy eller $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, eller R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 5-7-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringheteroatomer; og
- (c) $R^{2'}$ er hydrogen eller metyl og R^2 er H, C_{1-6} alkyl,
 30 C_{1-6} alkoksylkarbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl,

eller R^2 og $R^{2'}$ tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en benzoring.

Enda mer foretrukne forbindelser med formel **IV** er forbindelser hvor:

5 (a) Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C_{1-6} alkyl, halogen eller CF_3 ;

(b) R^x er hydrogen eller metyl og R^y er H, C_{1-6} alkyl, amino eller C_{1-6} alkoksyl C_{1-6} alkyl; eller R^x og R^y tas sammen med
10 sine tilstøtende atomer for å danne en 5-7-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringnitrogener.

Alternative foretrukne forbindelser av formel IV er forbindelser hvor:

(a) Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte
15 fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C_{1-6} alkyl, halogen eller CF_3 ;

(b) R^x er hydrogen eller metyl og R^y er H, C_{1-6} alkyl, amino eller C_{1-6} alkoksyl C_{1-6} alkyl, eller R^x og R^y tas sammen med
20 sine tilstøtende atomer for å danne en 5-7-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringnitrogener.

Alternative foretrukne forbindelser av formel IV er forbindelser hvor:

(a) R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 6-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2
25 ringnitrogener; og

(c) $R^{2'}$ er hydrogen og R^2 er H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksyl-karbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl, eller R^2 og $R^{2'}$ tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en benzoring.

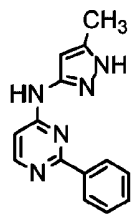
Alternative foretrukne forbindelser av formel IV er forbindelser hvor:

(a) R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 6-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringnitrogener; og

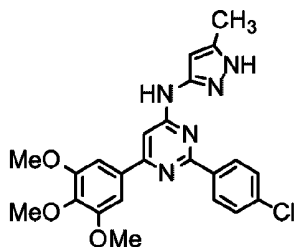
(c) $R^{2'}$ er hydrogen og R^2 er H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksyalkarbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl, eller R^2 og $R^{2'}$ tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en benzoring.

Representative forbindelser med formel **IV** er fremlagt i tabell 3 under.

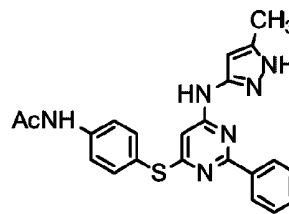
Tabell 3.



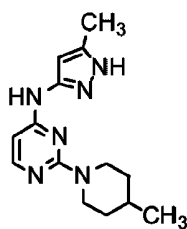
IV-1



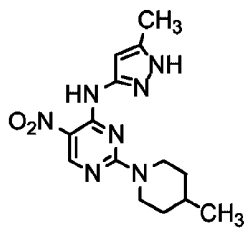
IV-2



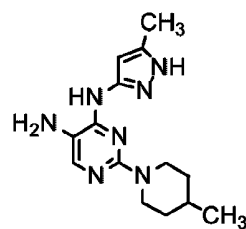
IV-3



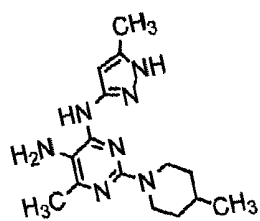
IV-4



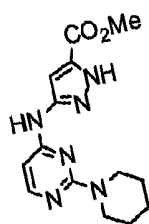
IV-5



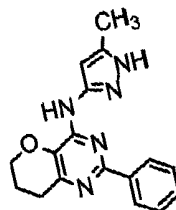
IV-6



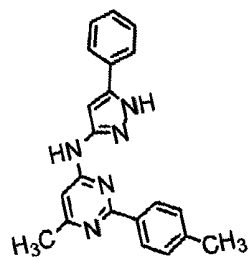
IV-7



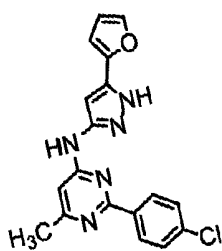
IV-8



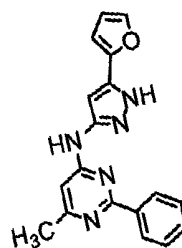
IV-9



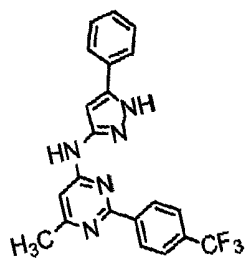
IV-10



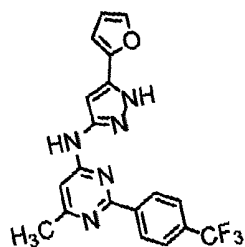
IV-11



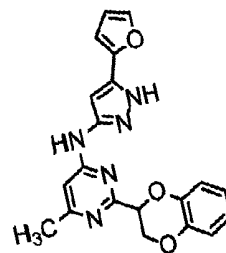
IV-12



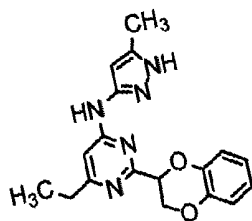
IV-13



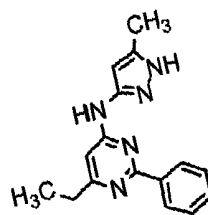
IV-14



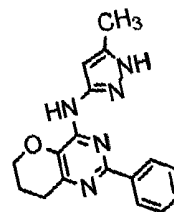
IV-15



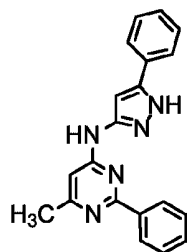
IV-16



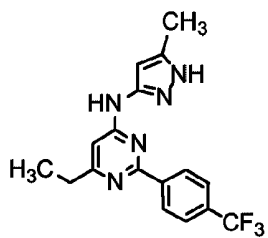
IV-17



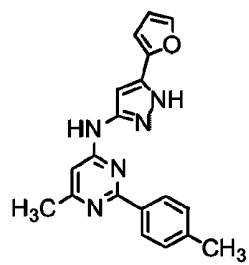
IV-18



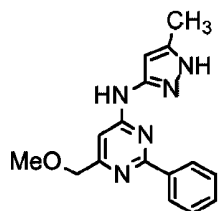
IV-19



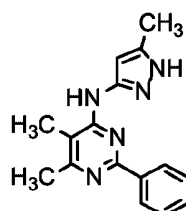
IV-20



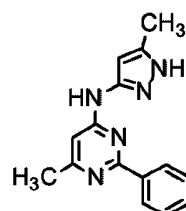
IV-21



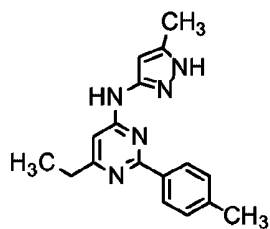
IV-22



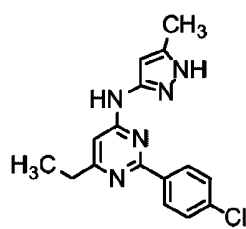
IV-23



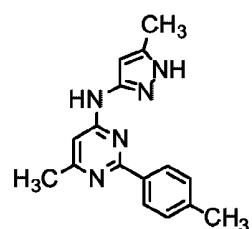
IV-24



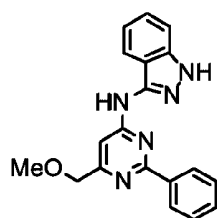
IV-25



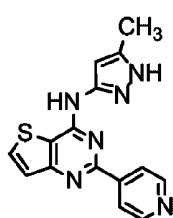
IV-26



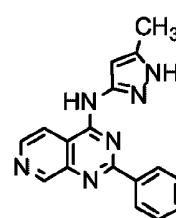
IV-27



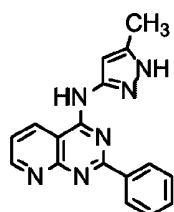
IV-28



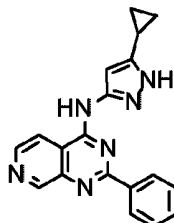
IV-29



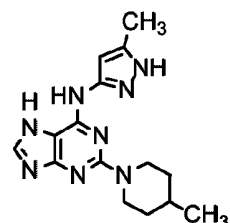
IV-30



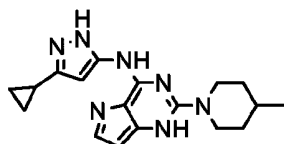
IV-31



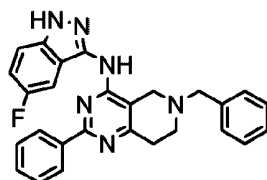
IV-32



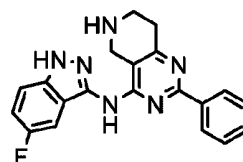
IV-33



IV-34



IV-35



IV-36.

I en annen utførelse tilveiebringer denne oppfinnelse en sammensetning omfattende en forbindelse med formel **IV** og en farmasøytisk akseptabel bærer.

En annen fremgangsmåte vedrører hemming av GSK-3-, Aurora- eller CDK-2-aktivitet i en biologisk prøve, hvilken fremgangsmåte omfatter å kontakte den biologiske prøve med GSK-3- eller Aurora-inhibitoren med formel **IV**, eller en farmasøytisk sammensetning derav, i en mengde effektive for å hemme GSK-3, Aurora eller CDK-2.

- 10 Hver av de ovennevnte fremgangsmåter rettet mot hemmingen av GSK-3, Aurora eller CDK-2, utføres fortrinnsvis med en foretrukket forbindelse med formel **IV**, som beskrevet over.

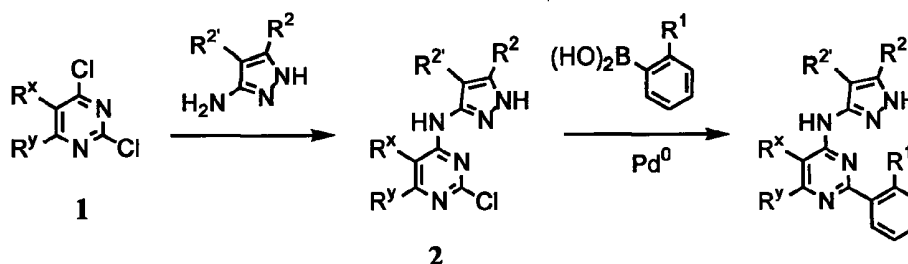
Forbindelsene av denne oppfinnelse kan fremstilles som illustrert ved syntesemetodene under, ved synteseeksempelene beskrevet heri og ved generelle fremgangsmåter kjent for fagmannen.

Generelle syntesemetoder

De generelle syntesemetoder under gir en rekke generelle reaksjonsruter som ble anvendt for å fremstille forbindel-

ser av denne oppfinnelse. Metoder F-I under er spesielt nyttige for å fremstille forbindelser med formel **IV**.

Metode A



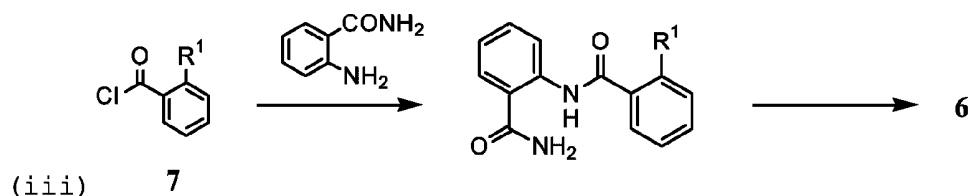
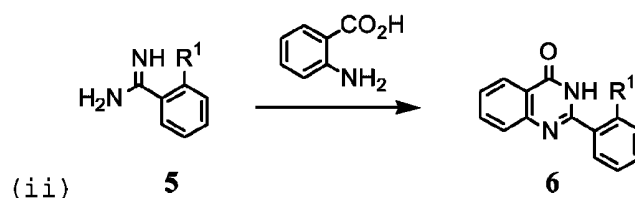
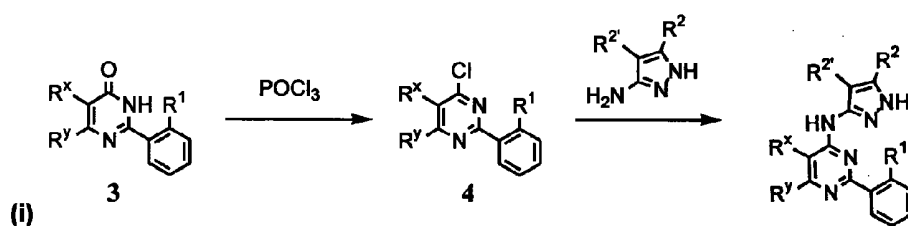
Fremstilling av start diklorpyrimidinet **1** kan oppnås på en måte lignende den beskrevet i *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 9, **1982**, 3121-3124. Klorene i stilling **1** på intermediat **1** kan erstattes med et aminopyrazol eller aminoindazol for å gi intermediat **2** på en måte lignende den beskrevet i *J. Med. Chem.*, **38**, 3547-3557 (1995). Aryl-eller heteroarylingen introduseres deretter ved å anvende en borholdig ester under palladium-katalyse (se *Tetrahedron*, 48, 37, **1992**, 8117-8126). Denne metode er illustrert ved den følgende prosedyre.

En suspensjon av 1H-kinazolin-2,4-dion (10,0 g, 61,7 mmol) i POCl₃ (60 ml, 644 mmol) og N,N-dimetylanilin (8 ml, 63,1 mmol) varmes under reflux i 2 timer. Oveskudd POCl₃ fordampes under vakuum, residuet helles ned i is, og presipitatet samles ved filtrering. Det ubearbeidede faste 2,4-diklorkinazolinprodukt kan anvendes uten ytterligere rensing.

Til en løsning av 2,4-diklor-kinazolin (3,3 g, 16,6 mmol) i vannfri etanol (150 ml) tilsettes 5-metyl-1H-pyrazol-3-ylamin (3,2 g, 32,9 mmol). Blandingen omrøres ved romtemperatur i 4 timer, og det resulterende presipitat samles ved filtrering, vaskes med etanol og tørkes under vakuum for å gi (2-klor-kinazolin-4-yl)-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin.

Til en løsning av (2-klor-kinazolin-4-yl)-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin (50 mg, 0,19 mmol) i DMF (1,0 ml) tilsettes den ønskede arylborsyre (0,38 mmol), 2 M Na₂CO₃ (0,96 mmol) og tri-*t*-butylfosfin (0,19 mmol). Under nitrogen tilsettes PdCl₂(dppf) (0,011 mmol) i en porsjon. Reaksjonsblandingen varmes deretter ved 80 °C i 5 til 10 timer, avkjøles til romtemperatur og helles i vann (2 ml). Det resulterende presipitat samles ved filtrering, vaskes med vann og renses ved HPLC.

10 Metode B



Metoder B til F beskriver ruter hvor pyrazolringsystemet introduseres etter aryl- eller heteroarylringen og pyrimidinringdelen først konstrueres. Et allsidig intermediat er 4-klorpyrimidinet **4**, som lett oppnås fra pyrimidinon **3** som vist i metode B(i). Se *J. Med. Chem.*, **38**, 3547-3557 (1995).

For kinazolinringsystemer (hvor R^x og R^y tas sammen for å danne en benzoring) kan det nyttige intermediat **6** oppnås ved å kondensere en antranilinsyre eller dens derivat med et benzamidin som vist i metode B(ii) eller ved å kondensere et benzoylklorid med et antranilamid som vist i metode B(iii). Mange substituerte antranilinsyre-, antranilamid-, benzamidin- og benzoylkloridutgangsmaterialer kan oppnås ved kjente metoder. Se *Aust. J. Chem.*, **38**, 467-474 og *J. Med. Chem.*, **38**, 3547-3557 (1995). Metode B(iii) er illustrert ved den følgende prosedyre.

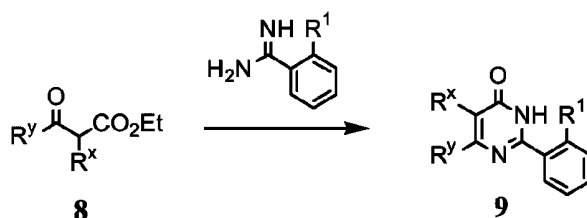
Til en løsning av antranilamid (33 mmol) i THF og CH₂Cl₂ (1:1, 70 ml) tilsettes det ønskede benzoylklorid (33 mmol) og trietylamin (99 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres i ca 14 timer. Det resulterende presipitat samles ved filtrering, vaskes med CH₂Cl₂ og vann og tørkes under vakuum. Det ubearbeidede 2-benzoylaminobenzamid kan anvendes direkte i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Til en løsning av råproduktet over (13 mmol) i etanol (50 ml) tilsettes NaOEt (26 mmol) ved romtemperatur. Blandingen varmes under reflux i 48 til 96 timer. Løsningsmidlet fordampes og residuet nøytraliseres ved å anvende konsentrert HCl til pH 7. Produktet samles deretter ved filtrering og tørkes under vakuum for å gi 2-fenyl-3H-kinazolin-4-on som kan anvendes uten ytterligere rensing.

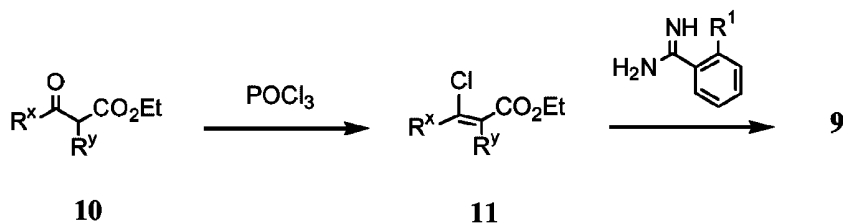
Til en suspensjon av produktet over (12 mmol) i POCl₃ (120 mmol) tilsettes tri-*n*-propylamin (24 mmol). Blandingen varmes under reflux i 1 time. Etter fjerning av overskudd POCl₃ ved inndamping, løses residuet i etylacetat og vaskes med 1 N NaOH (to ganger) og vann (to ganger). Den organiske fase tørkes over MgSO₄, løsningsmidlet fordampes under vakuum, og råproduktet renses ved flashkromatografi (ved å eluere med 10 % etylacetat i heksaner) for å gi 4-klor-2-arylkinazolin.

Til en løsning av 4-klor-2-arylkinazolin (0,16 mmol) i DMF (eller THF, etanol) (1 ml) tilsettes den ønskede aminopyrazol eller aminoindazol (0,32 mmol). Blandingen varmes i DMF (eller THF under reflux) ved 100 til 110 °C i 16 timer
 5 (eller i etanol ved 130-160 °C i 16 timer) og helles deretter i vann (2 ml). Presipitatet samles ved filtrering og renses ved HPLC.

Metode C



Metode D(i)



10 Metoder C og D(i) over bruker henholdsvis β -ketoestere **8** og **10**, som pyrimidinonforløpere. Substitusjonsmønsteret for R^x- og R^y-gruppene på pyrimidinonringen vil bli reversert
 15 hvis et klorkrotonat **11** (Synth. Comm, (1986), 997-1002), istedenfor den tilsvarende β -ketoester **10**, kondenseres med det ønskede benzamidin. Disse metoder illustreres ved den følgende generelle prosedyre.

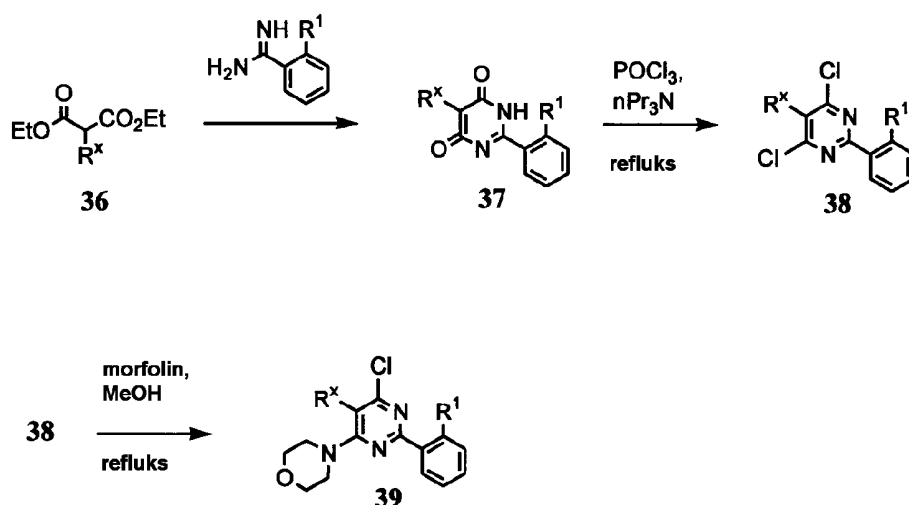
Til en løsning av en β -ketoester (5,2 mmol) og amidiniumklorid (5,7 mmol) i etanol (5 ml) tilsettes natriumetoksid (7,8 mmol). Blandingen varmes under reflux i 7-14 timer.
 20 Etter inndamping løses det resulterende residu i vann, surgjøres med konsentrert HCl til pH 6, og filtreres deretter for å oppnå et fast produkt 2-aryl-3H-pyrimidin-4-on

(utbytte 75-87 %), som kan renses ved flashkolonnekromatografi om nødvendig. Til dette pyrimidinon (3,7 mmol) tilsettes POCl_3 (4 ml) og $n\text{-Pr}_3\text{N}$ (1,4 ml). Blandingen varmes under reflux i 1 time. Etter inndamping av overskudd

5 POCl_3 , løses residuet i etylacetat, vaskes med 1 N NaOH -løsning (tre ganger) og NaHCO_3 (en gang) og tørkes over MgSO_4 . Løsningsmidlet fjernes under vakuum og residuet renses ved flashkolonnekromatografi ved å eluere med 10 % etylacetat i heksaner for å gi 2-aryl-4-klor-pyrimidin som

10 en blek, gul sirup. Dette råprodukt kan behandles med en 3-aminopyrazol eller 3-aminoindazol som beskrevet over.

Metode D(ii)



Metode D(ii) over viser en generell rute for fremstillingen av de foreliggende forbindelser. Se *Il Farmaco*, **52**(1) 61-65

15 (1997). Erstatning av 6-klorgruppen er eksemplifisert her ved anvendelse av morfolin. Denne metode er illustrert ved den følgende prosedyre.

Til en løsning av 2-metylmalonsyre-dietyylester (5 mmol) og natriumetoksid (15 mmol) tilsettes det passende amidinsalt

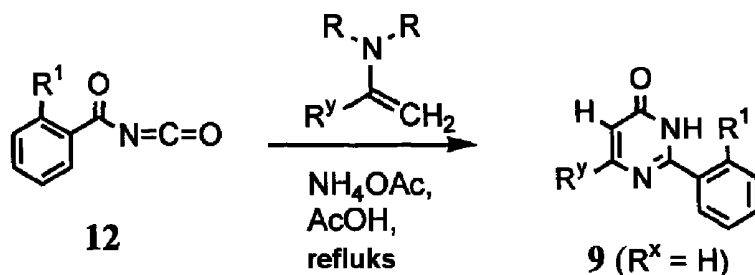
20 (5 mmol) i etanol (10 ml) og reaksjonen varmes ved reflux i 2-24 timer. Residuet løses i vann og surgjøres med 2 N

HCl. Det resulterende presipitat filtreres fra og renses videre ved flashkromatografi (utbytte 5-35 %) for å gi pyrimidindionet **37**. Til **37** (1,6 mmol) tilsettes POCl₃ (32 mmol) og tri-n-propylamin (6,4 mmol) og reaksjonen reflukseres i 1 time. Etter inndamping av overskudd POCl₃, løses residuet i etylacetat, gjøres basisk med 1 N NaOH, separeres og den vandige fase ekstraheres to ganger til med etylacetat. De kombinerte organiske tørkes (natriumsulfat) og dampes inn. Rensing ved flashkromatografi gir diklorpyrimidinet (**38**) som en gul olje i 23 % utbytte.

En løsning av **38** (0,33 mmol) i metanol (5 ml) behandles med et amin, eksemplifisert her ved å anvende morfolin (0,64 mmol) og reflukseres 1 time. Etter inndamping av løsningsmiddel, renses residuet ved flashkromatografi for å gi mono-klorpyrimidinet **39** som en fargeløs olje i 75 % utbytte.

Mono-klorpyrimidinet, **39**, (0,19 mmol) kan behandles med en 3-aminopyrazol- eller 3-aminoindazolforbindelse på en måte i vesentlig lik de beskrevet over i metode A og B.

20 Metode E

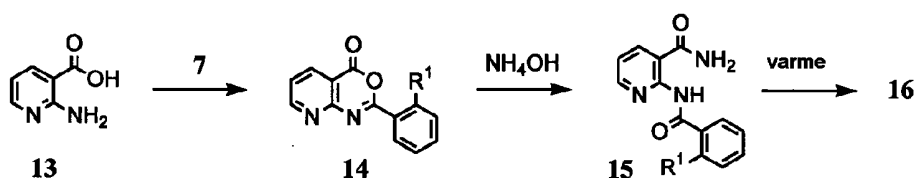


Som vist ved metode E, kan et acylisocyanat **12** kondenseres med et enamin for å gi pyrimidinon **9** (J. Org. Chem (1993), **58**, 414-418; J. Med. Chem., (1992), **35**, 1515-1520;

J.Org.Chem., 91967, **32**, 313-214). Denne metode er illustrert ved den følgende generelle prosedyre.

Enaminet fremstilles i henhold til W. White, et al, J. Org Chem. (1967), 32, 213-214. Acylisocyanatet fremstilles i
 5 henhold til G Bradley, et al, J Med. Chem. (1992), 35, 1515-1520. Koblingsreaksjonen følger deretter prosedyren til S Kawamura, et al, J. Org. Chem, (1993), 58, 414-418. Til enaminet (10 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ved 0 °C under nitrogen tilsettes dråpevis over 5 min en løsning
 10 acylisocyanat (10 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml). Etter omrøring i 0,5 time tilsettes eddiksyre (30 ml), etterfulgt av ammoniumacetat (50 mmol). Blandingen reflukseres i 2 timer med kontinuerlig fjerning av tetrahydrofuran. Reaksjonen avkjøles til romtemperatur og helles i vann (100
 15 ml). Presipitatet filtreres, vaskes med vann og eter og tørkes for å gi 2-aryl-3H-pyrimidin-4-onet.

Metode F



Metode F viser en generell rute for fremstillingen av de foreliggende forbindelser hvori R^x og R^y tas sammen for å
 20 danne en 5-8-leddet delvis umettet mettet eller umettet ring med 1-3 heteroatomer. Kondensasjonen av en 2-amino-karboksylsyre, slik som 2-amino-nikotinsyre **13**, og et syreklorid **7** gir et oksazinon **14**. Behandling av **14** med ammoniumhydroksid vil tilføre benzamidet **15** som kan cycliseres
 25 til et 2-(substituert)-pyrido[2,3-d][1,3]pyrimidin-4-on **16**. Denne metode er illustrert ved den følgende prosedyre.

2-(trifluormetyl)benzoylchlorid (4,2 ml, 29,2 mmol) tilsettes dråpevis til en løsning av 2-aminonikotinsyre (2,04 g,

14,76 mmol) i 20 ml pyridin. Reaksjonsblandingen varmes ved 158 C i 30 min og avkjøles deretter til romtemperatur. Reaksjonen helles i 200 ml vann og en olje dannes som går til fast form ved omrøring. Det faste stoff samles ved va-
 5 kuumfiltrering og vaskes med vann og dietyleter. Produktet tørkes for å gi 2-(2-trifluormetyl-fenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oksazin-4-on (2,56 g, 60 % utbytte) som kan anvendes i det neste trinn uten ytterligere rensing.

- 2-(2-trifluormetyl-fenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oksazin-4-on
 10 (2,51 g) omrøres i 30 % ammoniumhydroksid (25 ml) ved romtemperatur natten over. Det resulterende presipitat filtreres og skylles med vann og dietyleter. Presipitatet tørkes under vakuum ved 50 C natten over for å gi 2-(2-trifluormetyl-benzoylamino)-nikotinamid (850 mg, 33 % utbytte)
- 15 2-(2-trifluormetyl-benzoylamino)-nikotinamid (800 mg, 2,6 mmol) løses i 10 ml etanol. Kaliumetoksid (435 mg, 5,2 mmol) tilsettes til løsningen som varmes til reflux i 16 timer. Reaksjonsblandingen fordampes *in vacuo* for å gi et gummiaktig residu som løses i vann og surgjøres med 10 %
 20 natriumhydrogensulfat til pH 7. Det resulterende presipitat filtreres og tørkes under vakuum ved 50 C for å gi 2-(2-trifluormetyl-fenyl)-3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-on.

Metode G

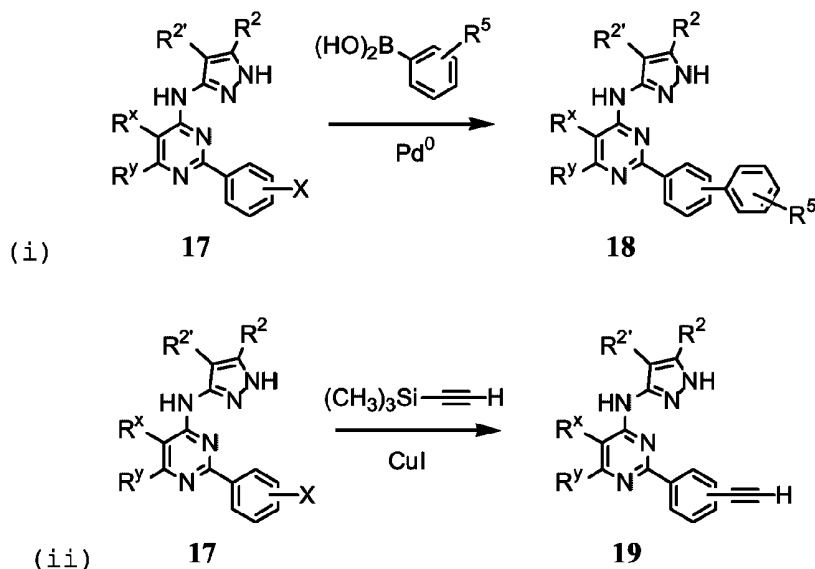
- Metode G er analog med metode B(i) over. Denne metode er
 25 illustrert ved den følgende generelle prosedyre.

- 2-(3,4-diklor-fenyl)-3H-kinazolin-4-on (1 g, 3,43 mmol) suspenderes i fosforoksyklorid (4 ml) og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 110 °C i 3 timer. Løsningsmidlene dampes deretter inn og residuet behandles forsiktig med en
 30 iskald vandig mettet løsning av NaHCO₃. Det faste stoff samles ved filtrering og vaskes med eter for å gi 4-klor-2-(3,5-diklor-fenyl)-kinazolin som et hvitt fast stoff (993 mg, 93 %).

Til 4-klor-2-(3,5-diklor-fenyl)-kinazolin (400 mg, 1,29 mmol) i THF (30 ml) tilsettes 3-amino-5-metyl-pyrazol (396 mg, 2,58 mmol) og reaksjonsblandingen varmes ved 65 °C natten over. Løsningsmidlene dampes deretter inn og residuet
 5 tritureres med etylacetat, filtreres og vaskes med en minimumsmengde av etanol for å gi [2-(3,4-diklorfenyl)-kinazolin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin som et hvitt fast stoff (311 mg, 65 %): smp. 274 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,34 (3H, s), 6,69 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,84 (1H, d), 7,96 (2H, d), 8,39 (1H, dd), 8,60 (1H, d), 8,65 (1H, d), 10,51 (1H, s), 12,30 (1H, s); IR (fast) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370,5 (M+H)⁺.

THF-løsningsmidlet anvendt i det forangående trinn kan erstattes med andre organiske løsningsmidler slik som etanol,
 15 N,N-dimetylformamid eller dioksan.

Metode H

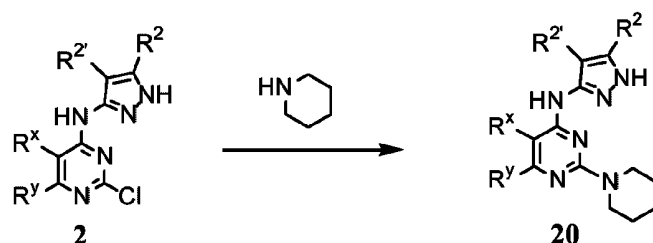


Metode H(i) viser en fenylborsyre-kobling til Ring D for å gi forbindelse **18** og metode H(ii) viser en acetylen-kobling for å gi forbindelse **19**. Substituent X i forbindelse 17
 20 kan være brom eller jod. Disse metoder er illustrert ved de følgende prosedyrer.

Metode H(i). Til en blanding av [2-(4-brom-fenyl)-kinazolin-4-yl]-(5-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amin (196 mg, 0,51 mmol) og fenylborsyre (75 mg, 0,62 mmol) i THF/vann (1/1, 4 ml) tilsettes Na₂CO₃ (219 mg, 2,06 mmol), trifenylfosfin (9 mg, 1/15 molprosent og palladiumacetat (1 mg, 1/135 molprosent). Blandingen varmes ved 80 °C natten over, løsningsmidlene dampes inn og residuet renses ved flashkromatografi (gradient av CH₂Cl₂/MeOH) for å gi (2-bifenyl-4-yl-kinazolin-4-yl)-(5-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amin som et gult fast stoff (99 mg, 51 %): ¹H NMR (DMSO) δ 2,37 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,39-7,57 (4H, m), 7,73-7,87 (6H, m), 8,57 (2H, d), 8,67 (1H, d), 10,42 (1H, s), 12,27 (1H, s); MS 378,2 (M+H)⁺

Metode H(ii). Til en blanding av [2-(4-brom-fenyl)-kinazolin-4-yl]-(5-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amin (114 mg, 0,3 mmol) og trimetylsilylacetylen (147 mg, 1,5 mmol) i DMF (2 ml) tilsettes CuI (1,1 mg, 1/50 molprosent) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,2 mg, 1/50 molprosent) og trietylamin (121 mg, 0,36 mmol). Blandingen varmes ved 120 °C natten over og løsningsmidlet fordampes. Residuet tritureres i etylacetat og presipitatet samles ved filtrering.

Til presipitatet over suspendert i THF (3 ml) tilsettes tetrabutylammoniumfluorid (1 M i THF, 1,1 ekv.). Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i to timer og løsningsmidlet fordampes. Residuet renses ved flashkromatografi (gradient av CH₂Cl₂/MeOH) for å gi [2-(4-etynylfenyl)-kinazolin-4-yl]-(5-metyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-amin som et hvitt fast stoff (68 mg, 70 %): ¹H NMR (DMSO) δ 2,34 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,65 (2H, d), 7,84 (2H, m), 8,47 (2H, d), 8,65 (1H, d), 10,43 (1H, s), 12,24 (1H, s); MS 326,1 (M+H)⁺

Metode I

Metode I over viser en generell rute for fremstillingen av de foreliggende forbindelser hvori ring D bindes direkte til pyrimidinets 2-stilling via et nitrogenatom.

- 5 Erstatning av 2-klorgruppen, eksemplifisert her ved å anvende piperidin, kan utføres på en måte lignende den beskrevet i *J. Med. Chem.*, **38**, 2763-2773 (1995) og *J. Chem. Soc.*, 1766-1771 (1948). Denne metode er illustrert ved den følgende prosedyre.
- 10 Til en løsning av (2-klor-kinazolin-4-yl)-(1H-indazol-3-yl)-amin (1 ekvivalent, 0,1-0,2 mmol) i N,N-dimetylacetamid (1 ml) tilsettes det ønskede amin (3 ekvivalenter). Den resulterende blanding holdes ved 100 °C i 6 timer og renses deretter ved omvendt-fase HPLC.
- 15 For at oppfinnelsen beskrevet heri kan bli forstått fullt ut, fremlegges de følgende eksempler.

SYNTESEKSEMPLER

- De følgende HPLC-metoder ble anvendt i analysen av forbindelsene som spesifisert i synteseeksemplene fremlagt under.
- 20 Som anvendt heri, refererer begrepet "R_t" til retensjonstidene observert for forbindelsen ved å anvende den spesifiserte HPLC-metode.

HPLC-metode A:

Kolonne: C18, 3 µm, 2,1 X 50 mm, "Lighting" fra Jones Chromatography.

Gradient: 100 % vann (inneholdende 1 % acetonitril, 0,1 % TFA) til 100 % acetonitril (inneholdende 0,1 % TFA) over 4,0 min, hold ved 100 % acetonitril i 1,4 min og retur til utgangsbetingelser. Total kjøretid 7,0 min. Strømningshastighet: 0,8 ml/min.

HPLC-metode B:

Kolonne: C18, 5 µm, 4,6 X 150 mm "Dynamax" fra Rainin

Gradient: 100 % vann (inneholdende 1 % acetonitril, 0,1 % TFA) til 100 % acetonitril (inneholdende 0,1 % TFA) over 20 min, hold ved 100 % acetonitril i 7,0 min og retur til utgangsbetingelser. Total kjøretid 31,5 min. Strømningshastighet: 1,0 ml/min.

HPLC-metode C:

Kolonne: Cyano, 5 µm, 4,6 X 150 mm "Microsorb" fra Varian.

Gradient: 99 % vann (0,1 % TFA), 1 % acetonitril (inneholdende 0,1 % TFA) til 50 % vann (0,1 % TFA), 50 % acetonitril (inneholdende 0,1 % TFA) over 20 min, hold i 8,0 min og retur til utgangsbetingelser. Total kjøretid 30 min. Strømningshastighet: 1,0 ml/min.

HPLC-metode D:

Kolonne: Waters (YMC) ODS-AQ 2,0x50 mm, S5, 120A.

Gradient: 90 % vann (0,2 % maursyre), 10 % acetonitril (inneholdende 0,1 % maursyre) til 10 % vann (0,1 % maursyre), 90 % acetonitril (inneholdende 0,1 % maursyre) over 5,0 min, hold i 0,8 min og retur til utgangsbetingelser. Total kjøretid 7,0 min.

Strømningshastighet: 1,0 ml/min.

HPLC-metode E:

Kolonne: 50x2,0 mm Hypersil C18 BDS; 5 μ m

Gradient: eluering 100 % vann (0,1 % TFA), til 5 % vann
5 (0,1 % TFA), 95 % acetonitril (inneholdende 0,1 % TFA) over
2,1 min, retur til utgangsbetingelser etter 2,3 min.

Strømningshastighet: 1 ml/min.

Eksempel 375 **[6-(4-acetamidofenylsulfanyl)-2-fenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-3)**: En suspensjon av Fenclorim (4,6-diklor-2-fenylpyrimidin) (0,1 g, 0,44 mmol), 3-amino-5-metylpyrazol (0,045 g, 0,47 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,08 ml, 0,47 mmol) og natriumjodid (0,067 g, 0,44 mmol) i *n*-butanol (5 ml) ble varmet ved
15 117 °C i 18 timer. Løsningsmidlet ble fjernet *in vacuo* og råproduktet renses ved flashkromatografi (silikagel, 3:2 Petrol:EtOAc) for å gi 0,037 g (29 % utbytte) (6-klor-2-fenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin som et offwhite fast stoff. En suspensjon av pyrimidinet over
20 (0,037 g, 0,13 mmol) og tioacetamidotiofenol (0,108 g, 0,64 mmol) i *tert*-butanol ble varmet ved 85 °C under nitrogen i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og løsningsmidlet fjernet *in vacuo*. Konsentratet ble løst i EtOAc og vasket med NaHCO₃ (mettet, aq.). Den organiske
25 fase konsentreres *in vacuo*, og råproduktet ved preparativ HPLC. Det residuale disulfid som fremdeles var igjen i blandingen etter HPLC kan fjernes ved presipitasjon fra EtOAc og filtrering. Modervæskem ble konsentrert for å gi
IV-3 (7 mg, 13 % utbytte) som et offwhite fast stoff: smp.
30 235-236 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,10 (3H, s), 2,21 (3H, s), 6,33 (1H, br s), 7,50 (3H, m), 7,7-7,59 (2H, m), 7,76-7,78 (2H, m), 8,25 (2H, m), 9,72, 10,26 og 11,93 (3 H, 3 x br s); IR (fast) 1669, 1585, 1551, 1492, 1392, 1372, 1312,

1289, 1259, 1174, 1102, 1089, 1027, 1015, 984; MS 417,3 (M+H)⁺.

Eksempel 376 **[2-(4-metylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-4)**: smp. 215-216 °C; ¹H NMR (CD₃OD) δ 0,96 (3H, d), 1,16 (2H, m), 1,66 (3H, m), 2,27 (3H, s), 2,86 (2H, t), 4,58 (2H, m), 4,78 (2H, utv. protoner), 6,13 (2H, m), 7,83 (1H, d); IR (fast) 1593, 1550, 1489, 1436, 1331, 1246, 1231; MS 273,1 (M+H)⁺.

Eksempel 377 **[2-(4-metylpiperidin-1-yl)-5-nitropyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-5)**: smp. 185-187 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,93 (3H, d), 1,06-1,18 (2H, m), 1,68-1,80 (3H, m), 2,26 (3H, s), 3,01-3,12 (2H, m), 4,63 (1H, d), 4,80 (1H, d), 6,39 (1H, s), 9,00 (1H, s), 10,41 (1H, s), 12,36 (1H, s); IR (fast) 1589, 1517, 1479, 1446, 1346, 1317, 1246, 1222, 1055; MS 318,2 (M+H)⁺.

Eksempel 378 **[5-amino-2-(4-metylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-6)**: Til en løsning av **IV-5** (48 mg, 0,151 mmol) i etanol (2,0 ml) ble tinndikloriddihydrat (171 mg, 0,756 mmol) tilsatt og den resulterende blanding varmet ved reflux i 3 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og hrelt i en blanding av 1 M NaOH:diklormetan:propanol (18:8:4 ml) og omrørt i 15 minutter. Fasene ble separert og den vandige fase ekstrahert to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser ble konsentrert *in vacuo* og residuet renset ved flashkromatografi (silikagel, gradient diklormetan:MeOH) for å gi **IV-6** som et grått fast stoff (27 mg, 63 %): ¹H NMR (DMSO) δ 0,88-1,04 (5H, m), 1,55-1,62 (3H, m), 2,21 (3H, s), 2,70 (2H, m), 3,36 (2H, m), 4,40 (2H, m), 6,37 (1H, s), 7,49 (1H, s), 8,40 (1H, s), 11,92 (1H, br s); MS 288,2 (M+H)⁺.

Eksempel 379 **[5-amino-6-metyl-2-(4-metylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-7)**: smp. 172-175 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,90 (3H, d), 1,03 (2H, m),

1,52-1,62 (3H, m), 2,13 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,69 (2H, m), 3,92 (2H, br s), 4,44 (2H, d), 6,35 (1H, s), 8,41 (1H, s), 11,85 (1H, br s); IR (fast) 1612, 1589, 1489, 1446, 1317; MS 302,5 (M+H)⁺.

5 Eksempel 380 **[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-fenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-10)**: MS 342,34 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,334 min.

Eksempel 381 **[2-(4-klor-fenyl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-11)**: MS 352,11 (M+H);
10 HPLC-metode E, R_t 1,194 min.

Eksempel 382 **5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-(6-metyl-2-fenyl-pyrimidin-4-yl)-amin (IV-12)**: MS 318,21 (M+H); HPLC-metode E, 1,192 min.

Eksempel 383 **[6-metyl-2-(4-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-fenyl-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-13)**: MS
15 396,24 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,419 min.

Eksempel 384 **(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-metyl-2-(4-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (IV-14)**: MS
386,08 (M+H); HPLC-metode E 1,347 min.

20 Eksempel 385 **[2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-2-yl)-6-metyl-pyrimidin-4-yl]-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-15)**: MS 376,18 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,181 min.

Eksempel 386 **[2-(2,3-dihydro-bezo[1,4]dioksin-2-yl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-16)**: MS
25 338,17 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,082 min.

Eksempel 387 **(6-etyl-2-fenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-17)**: MS 280,18 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,024 min.

Eksempel 388 **(6-metyl-2-fenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-fenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-19)**: MS 328,51 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,192 min.

5 Eksempel 389 **[6-etyl-2-(4-trifluormetyl-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-20)**: MS 348,5 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,224 min.

Eksempel 390 **(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-metyl-2-(4-metyl-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (IV-21)**: MS 332,23 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,139 min.

10 Eksempel 391 **(6-metoksymetyl-2-fenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-22)**: MS 296,31 (M+H); HPLC-metode E, R_t 0,971 min.

Eksempel 392 **(5,6-dimetyl-2-fenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-23)**: MS 280,2 (M+H); HPLC-metode
15 E, R_t 0,927 min.

Eksempel 393 **(6-metyl-2-fenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-24)**: MS 266,18 (M+H); HPLC-metode E, R_t 0,925 min.

Eksempel 394 **[6-etyl-2-(4-metyl-fenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-25)**: MS 294,46 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,174 min.
20

Eksempel 395 **[2-(4-klor-fenyl)-6-etyl-pyrimidin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-26)**: MS 314,42 (M+H); HPLC-metode E R_t 1,213 min.

25 Eksempel 396 **(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-(6-metyl-2-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-amin (IV-27)**: MS 280,45 (M+H); HPLC-metode E, R_t 1,135 min.

Eksempel 397 **(1H-indazol-3-yl)-(6-metoksymetyl-2-fenyl-pyrimidin-4-yl)-amin (IV-28)**: ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3,57

(3H, s), 4,65 (2H, s), 7,23 (1H, J=7,5 Hz, t), 7,52 (1H, J=7,6 Hz, t), 7,63 (4H, m), 7,75 (1H, br), 8,13 (1H, J=5,5 Hz, br d), 8,44 (1H, J=5,7 Hz, br d), 10,6 (1H, br), 12,8 (1H, br s) ppm; HPLC-metode A, R_t 2,944 min; MS (FIA) 332,1 (M+H)⁺.

Eksempel 398 (5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-pyridin-4-yl-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-29): ¹H NMR (DMSO) δ 2,34 (3H, s), 6,66 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,32 (2H, d), 8,70 (2H, d); MS 309,6 (M+H)⁺.

Eksempel 399 (5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-fenyl-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-30): smp. 225 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,35 (3H, s), 6,81 (1H, s), 7,50-7,63 (3H, m), 8,45-8,52 (2H, m), 8,54 (1H, d), 8,62 (1H, d), 9,20 (1H, s), 10,79 (1H, s), 12,38 (1H, br s); IR (fast) 2958, 2917, 2852, 1593, 1565, 1524, 1467, 1450; MS 303,2 (M+H)⁺.

Eksempel 400 (5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-fenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-31):

Til en løsning av 4-klor-2-fenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin (J. Pharm. Belg., 29, 1974, 145-148) (109 mg, 0,45 mmol) i THF (15 ml) ble 3-amino-5-metyl pyrazol (48 mg, 0,5 mmol) til-

satt og den resulterende blanding varmet ved 65 °C natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og den resulterende suspensjon ble filtrert og vasket med Et₂O. Det faste stoff ble løst i en EtOH:vannblanding og pH justert til pH 7. Den vandige ble ekstrahert to ganger med etyl-

acetat og de kombinerte organiske faser ble tørket (MgSO₄), filtrert og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensert ved flashkromatografi (SiO₂, DCM-MeOH gradient) for å gi **IV-31** som et offwhite fast stoff (69 mg, 50 %): smp. 234 °C; ¹H

NMR (DMSO) δ 2,14 (3H, s), 5,99 (1H, s), 7,20-7,40 (3H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 8,60 (1H, d), 8,79 (1H, d), 12,82 (1H, br s); IR (fast) 2957, 2921, 2857, 1644, 1560, 1459, 1427; MS 303,2 (M+H)⁺.

Eksempel 401 (5-cyklopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-fenyl-pyridido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-32): offwhite fast stoff, smp. 232-233 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,70-0,85 (2H, m), 0,90-1,05 (2H, m), 1,05-2,07 (1H, m), 6,75 (1H, s), 7,50-7,75 (3H, m), 8,40-8,70 (4H, m), 9,20 (1H, s), 10,80 (1H, s), 12,41 (1H); IR (fast) 3178, 1601, 1573, 1532, 1484, 1452, 1409, 1367, 1328, 802, 781, 667; MS 329,2 (M+H)⁺.

Eksempel 402 [2-(4-metylpiperidin-1-yl)-purin-4-yl]-(5-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-33): Til en suspensjon av 2,4-diklor-purin (2,0 g, 10,6 mmol) i vannfri etanol (10 ml) ble 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl amin (2,05 g, 21,2 mmol) tilsatt. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Det resulterende presipitat ble samlet ved filtrering, vasket med etanol og tørket under vakuum for å gi 1,524 g (58 % utbytte) (2-klor-purin-4-yl)-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin som ble anvendt i det neste trinn uten ytterligere rensing. Til en løsning av (2-klor-purin-4-yl)-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin (200 mg, 0,80 mmol) ble 4-metylpiperidin (4 ml, 8,01 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen varmet ved reflux natten over. Løsningsmidlet ble fordampet og residuet løst i en blanding EtOH:vann (1:3, 4 ml). Kaliumkarbonat (57 mg, 0,41 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Den resulterende suspensjon ble filtrert, vasket med vann (x2) og skyllet med Et₂O (x2) for å gi **IV-33** som et hvitt fast stoff (225 mg, 90 %): smp. >300 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,91 (3H, d), 1,10 (2H, m), 1,65 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,84 (2H, m), 4,60 (2H, m), 6,40 (1H, s), 7,87 (1H, m), 9,37-9,59 (1H, m), 12,03-12,39 (2H, m); IR (fast) 1651, 1612, 1574, 1484, 1446, 1327, 1317, 1255, 1203; MS 313,3 (M+H)⁺.

Eksempel 403 (5-cyklopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-metylpiperidin-1-yl)-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl]-amin (IV-34): hvitt fast stoff; ¹H NMR (DMSO) δ 0,65 (2H, m), 0,91-0,96 (5H, m), 1,08 (2H, m), 1,58-1,64 (3H, m), 1,89 (1H, m), 2,77 (2H, t), 4,57 (2H, d), 6,09 (1H, s), 6,38

(1H, s), 7,33 (1H, s), 9,42 (1H, s), 10,65 (1H, s), 12,02 (1H, br s); MS 338,3 (M+H)⁺.

Eksempel 404 [6-benzyl-2-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-fluor-1H-indazol-3-yl)-amin

5 **(IV-35):** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,0 (s, 1H), 10,4 (s, br, 1H), 9,73 (s, 1H, TFA-OH), 8,00 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,35 (br, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,17 (s, 2H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 451,30 (M+H); HPLC-metode
10 A, T_{ret} 2,96 min.

Eksempel 405 (5-fluor-1H-indazol-3-yl)-(2-fenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-36):

Fremstilt fra **IV-35** (0,13 mmol) ved behandling med en like stor vekt av Pd/C (10 %) i 4,4 % HCOOH i MeOH ved romtemperatur i 12 timer. Blandingen ble filtrert gjennom celite, filtratet ble dampet inn, og råprodukt ble renset ved HPLC for å gi **IV-36** som gult fast stoff i 35 % utbytte. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,9 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,72 (m, 2H) ppm. MS (ES⁺): m/e= 361,20 (M+H); HPLC-metode A, T_{ret} 2,68 min.

Biologisk testing

Aktiviteten til forbindelsene som proteinkinaseinhibitorer kan evalueres *in vitro*, *in vivo* eller i en cellelinje. *In vitro* assayer inkluderer assayer som bestemmer hemming av enten fosforyleringsaktiviteten eller ATPase-aktiviteten av den altiverte proteinkinase. Alternativt kvantifiserer *in vitro* assayer inhibitorens evne til å binde til proteinkinase. Inhibitorbinding kan måles ved radiomerking av inhibatoren før binding, isolering av inhibitor/proteinkinase-komplekset og bestemmelse av mengden med radiomerke bundet. Alternativt kan inhibitorbinding bestemmes ved å kjøre et konkurranseeksperiment hvor nye inhibitorer inkuberes med proteinkinase bundet til kjente radioligander.

Biologisk test - Eksempel 1K_i-bestemmelse for hemmingen av GSK-3

Forbindelser ble undersøkt for sin evne til å hemme GSK-3β (AA 1-420) aktivitet ved å anvende et standard koblet enzymsystem (Fox et al. (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Reaksjoner ble utført i en løsning inneholdende 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 300 μM NADH, 1 mM DTT og 1,5 % DMSO. Endelige substratkonsentrasjoner i assayet var 20 μM ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) og 300 μM peptid (HSSPHQS(PO₃H₂)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Reaksjoner ble utført ved 30 °C og 20 nM GSK-3β. Sluttkonsentrasjoner av komponentene av det koblede enzymsystem var 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 300 μM NADH, 30 μg/ml pyruvatkinase og 10 μg/ml laktatdehydrogenase.

En assay-stambufferløsning ble fremstilt inneholdende alle reagensene listet over bortsett fra ATP og testforbindelsen av interesse. Assaystambufferløsningen (175 μl) ble inkubert i en 96 brønnsplate med 5 μl av testforbindelsen av interesse ved sluttkonsentrasjoner som strekker seg over 0,002 μM til 30 μM ved 30 °C i 10 min. Typisk ble en 12-punkts titrering utført ved å fremstille serielle fortyninger (fra 10 mM forbindelsestamløsninger) med DMSO av testforbindelsene i datterplater. Reaksjonen ble initiert ved tilsetningen av 20 μl ATP (sluttkonsentrasjon 20 μM). Reaksjonshastighet ble oppnådd ved å anvende en Molecular Devices Spectramax plateleser (Sunnyvale, CA) over 10 min ved 30 °C. K_i-verdiene ble bestemt fra hastighetsdata som en funksjon av inhibitorkonsentrasjon.

De følgende forbindelser ble vist å ha K_i-verdier mindre enn 0,1 μM for GSK-3: forbindelser IV-15, IV-16, IV-17, IV-20, IV-25, IV-26, IV-30 og IV-34.

De følgende forbindelser ble vist å ha K_i-verdier mellom 0,1 og 1,0 μM for GSK-3: forbindelser IV-10, IV-11, IV-12,

IV-13, IV-14, IV-19, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-3, IV-4, IV-6, IV-7, IV-8, IV-29, IV-31, IV-32, IV-33 og IV-36.

Biologisk test - Eksempel 2

K_i-bestemmelse for hemmingen av AURORA-2

5 Forbindelser ble undersøkt på den følgende måte for sin evne til å hemme Aurora-2 ved å anvende et standard koblet enzymassay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249).

Til en assaystambufferløsning inneholdende 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 10 300 mM NADH, 30 mg/ml pyruvatkinase, 10 mg/ml laktatdehydrogenase, 40 mM ATP og 800 µM peptid (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) ble en DMSO-løsning av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelse tilsatt til en sluttkonsentrasjon på 30 µM. Den resulterende blanding ble inkubert ved 30 °C i 10 min. Reaksjonen ble initiert ved tilsetningen av 10 µl Aurora-2-stamløsning for å gi en sluttkonsentrasjon på 70 nM i assayet. Reaksjonshastighetene ble oppnådd ved å overvåke absorbans ved 340 nm over en 5 minutters avlesningstid ved 30 °C ved å anvende en BioRad 15 Ultramark plateleser (Hercules, CA). K_i-verdiene ble bestemt fra hastighetsdata som en funksjon av inhibitorkonsentrasjon.

De følgende forbindelser ble vist å ha K_i-verdier mindre enn 0,1 µM for Aurora-2: forbindelser IV-7, IV-30, IV-32 og 25 IV-34.

De følgende forbindelser ble vist å ha K_i-verdier mellom 0,1 og 1,0 µM for Aurora-2: forbindelser IV-3, IV-4, IV-6, IV-29, IV-33 og V-4.

De følgende forbindelser ble vist å ha K_i-verdier mellom 1,0 og 20 µM for Aurora-2: forbindelse IV-31. 30

Biologisk test - Eksempel 3

CDK-2-hemmingsassay

Forbindelser ble undersøkt på den følgende måte for sin evne til å hemme CDK-2 ved å anvende et standard koblet enzymassay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249).

Til en assaystambufferløsning inneholdende 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml pyruvatkinase, 10 mg/ml laktatdehydrogenase, 100 mM ATP og 100 µM peptid (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) ble en DMSO-løsning av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelse tilsatt til en sluttkonsentrasjon på 30 µM. Den resulterende blanding ble inkubert ved 30 °C i 10 min.

Reaksjonen ble initiert ved tilsetningen av 10 µl CDK-2/Cyclin A-stamløsning for å gi en sluttkonsentrasjon på 25 nM i assayet. Reaksjonshastighetene ble oppnådd ved å overvåke absorbans ved 340 nm over en 5 minutters avlesningstid ved 30 °C ved å anvende en BioRad Ultramark plateleser (Hercules, CA). K_i-verdiene ble bestemt fra hastighetsdata som en funksjon av inhibitor konsentrasjon.

Biologisk test - Eksempel 4

ERK-Hemmingsassay

Forbindelser ble vurdert for hemmingen av ERK2 ved et spektrofotometrisk koblet enzymassay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249). I dette assay ble en fast konsentrasjon av aktivert ERK2 (10 nM) inkubert med forskjellige konsentrasjoner av forbindelsen i DMSO (2,5 %) i 10 min. ved 30 °C i 0,1 M HEPES-buffer, pH 7,5, inneholdende 10 mM MgCl₂, 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 200 µM NADH, 150 µg/ml pyruvatkinase, 50 µg/ml laktatdehydrogenase og 200 µM erktidpeptid. Reaksjonen ble initiert ved tilsetningen av 65 µM ATP. Hastig-

heten av minskning av absorbanse ved 340 nM ble overvåket. IC₅₀ ble evaluert fra hastighetsdata som en funksjon av inhibitorkonsentrasjon.

Den følgende forbindelse ble vist å ha en K_i-verdi på <1 µM for ERK-2: IV-4.

Biologisk test - Eksempel 5

AKT-hemmingsassay

Forbindelser ble undersøkt for sin evne til å hemme AKT ved å anvende et standard koblet enzymassay (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Assayer ble utført i en blanding av 100 mM HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 1 mM DTT og 1,5 % DMSO. Endelige substratkonsentrasjoner i assayet var 170 µM ATP (Sigma Chemicals) og 200 µM peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Assayer ble utført ved 30 °C og 45 nM AKT. Sluttkonsentrasjoner av komponentene av det koblede enzymesystem var 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 300 µM NADH, 30 µg/ml pyruvatkinase og 10 µg/ml laktatdehydrogenase.

En assaystambufferløsning ble fremstilt inneholdende alle reagensene listet over, bortsett fra AKT, DTT og testforbindelsen av interesse. 56 µl av stamløsningen ble plassert i en 384-brønnsplate etterfulgt av tilsetningen av 1 µl 2 mM DMSO stam inneholdende testforbindelsen (endelig forbindelseskonsentrasjon 30 µM). Platen ble preinkubert i ca 10 minutter ved 30 °C og reaksjonen initiert ved tilsetning av 10 µl enzym (sluttkonsentrasjon 45 nM) og 1 mM DTT. Reaksjonshastigheter ble oppnådd ved å anvende en BioRad Ultramark plateleser (Hercules, CA) over en 5 minutters avlesningstid ved 30°C. Forbindelser som viste større enn 50 % hemming versus standardbrønner inneholdende assayblandingen og DMSO uten testforbindelse ble titrert for å bestemme IC₅₀-verdier.

Biologisk test - Eksempel 6Src-hemmingsassay

Forbindelsene ble evaluert som inhibitorer av human Src-kinase ved å anvende enten et radioaktivitetsbasert assay eller spektrofotometrisk assay.

Src-hemmingsassay A: Radioaktivitetsbasert assay

Forbindelsene ble undersøkt som inhibitorer av full-lengde rekombinant human Src-kinase (fra Upstate Biotechnology, cat. no. 14-117) uttrykket og rensset fra baculovirale celler. Src kinase-aktivitet ble overvåket ved å følge inkorporeringen av ^{33}P fra ATP inn i tyrosinet av et vilkårlig poly Glu-Tyr-polymersubstrat med sammensetning, Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, cat. no. P-0275). De følgende var sluttkonsentrasjonene av assaykomponentene: 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 per reaksjon), 5 mg/ml poly Glu-Tyr og 1-2 enheter av rekombinant human Src-kinase. I et typisk assay ble alle reaksjonskomponentene med ekspresjonen av ATP forhåndsblandet og delt i like deler i assayplatebrønner. Inhibitorer løst i DMSO ble tilsatt til brønnene for å gi en endelig DMSO-konsentrasjon på 2,5 %. Assayplaten ble inkubert ved 30 °C i 10 min før initiering av reaksjonen med ^{33}P -ATP. Etter 20 min reaksjon ble reaksjonene stanset med 150 μl 10 % trikloreddiksyre (TCA) inneholdende 20 mM Na_3PO_4 . De stansede prøver ble deretter overført til en 96-brønns filterplate (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310) installert på en filterplate-vakuummanifold. Filterplater ble vasket fire ganger med 10 % TCA inneholdende 20 mM Na_3PO_4 og deretter 4 ganger med metanol. 200 μl scintillasjonsvæske ble deretter tilsatt til hver brønn. Platene ble forseglet og mengden av radioaktivitet assosiert med filterne ble kvantifisert på en Top-Count scintillasjonsteller. Radioaktiviteten inkorporert ble plottet som en funksjon av inhibitorkonsentrasjonen.

Data ble tilpasset til en konkurranse- hemmings kinetikkmodell for å få K_i for forbindelsen.

Src-hemmingsassay B: Spektrofotometrisk assay

ADP produsert fra ATP av den humane rekombinante Src kinase-katalyserte fosforylering av poly Glu-Tyr-substrat ble kvantifisert ved å anvende et koplet enzymassay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249). I dette assay oksideres ett molekyl NADH til NAD for hvert molekyl ADP produsert i kinasereaksjonen. Forsvinningen av NADH kan beleilig følges ved 340 nm.

De følgende var sluttkonsentrasjonene av assaykomponentene: 0,025 M HEPES, pH 7,6, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0,25 mg/ml poly Glu-Tyr og 25 nM rekombinant human Src kinase. Sluttkonsentrasjoner av komponentene av det koblete enzymesystem var 2,5 mM fosfoenolpyruvat, 200 μ M NADH, 30 μ g/ml pyruvatkinase og 10 μ g/ml laktatdehydrogenase.

I et typisk assay ble alle reaksjonskomponentene bortsett fra ATP forhåndsblandet og delt i like deler i assayplatebrønner. Inhibitorer løst i DMSO ble tilsatt til brønnene for å gi en endelig DMSOkonsentrasjon på 2,5 %. Assayplaten ble inkubert ved 30°C i 10 min før initiering av reaksjonen med 100 μ M ATP. Absorbansendringen ved 340 nm med tid, reaksjonshastigheten, ble overvåket på en molecular devices plateleser. Hastighetsdataene som en funksjon av inhibitor konsentrasjonen ble tilpasset til konkurranse-hemmingskinetikkmodell for å få K_i for forbindelsen.

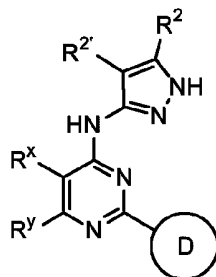
Den følgende forbindelse ble vist å ha en K_i -verdi på <100 nM på SRC: IV-32.

Den følgende forbindelse ble vist å ha en K_i -verdi på mellom 100 nM og 1 μ M for SRC: IV-30.

Den følgende forbindelse ble vist å ha en K_i -verdi på mellom 1 μM og 6 μM for SRC: IV-31.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel **IV**:



IV

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

5 Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkyl, halogen eller CF₃; eller D er 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksan eller piperidinyll eventuelt substituert med C₁₋₆alkyl;

R^x og R^y er uavhengig valgt fra H, C₁₋₆alkyl, nitro, amino, C₁₋₆alkoksylC₁₋₆alkyl, fenyl og -S-(fenyl), hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkoksy eller NHC(=O)CH₃; eller R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en kondensert, umettet eller delvis umettet, 5-8-leddet ring med 1-3 ringheteroatomer valgt fra
15 oksygen, svovel eller nitrogen hvori nevnte ring eventuelt er substituert med CH₂fenyl;

R² og R^{2'} er uavhengig valgt fra H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksylkarbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl; eller R² og R^{2'} tas sammen med sine tilstøtende atomer for å
20 danne en benzoring eventuelt substituert med fluor.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen har ett eller flere trekk valgt fra gruppen bestående av:

(a) Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkyl, halogen eller CF₃;

(b) R^x er hydrogen eller C₁₋₄alkyl og R^y er H, C₁₋₆alkyl, nitro, amino, C₁₋₆alkoksy-C₁₋₆alkyl, fenyl og -S-(fenyl), hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkoksy eller NHC(=O)CH₃; eller R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 5-7-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringheteroatomer; og

(c) R^{2'} er hydrogen eller metyl og R² er H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksykarbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl; eller R² og R^{2'} tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en benzoring.

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvori:

(a) Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkyl, halogen eller CF₃;

(b) R^x er hydrogen eller C₁₋₄alkyl og R^y er H, C₁₋₆alkyl, nitro, amino, C₁₋₆alkoksy-C₁₋₆alkyl, fenyl og -S-(fenyl), hvori nevnte fenyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkoksy eller NHC(=O)CH₃, eller R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 5-7-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringheteroatomer; og

(c) R^{2'} er hydrogen eller metyl og R² er H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksykarbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl, eller R² og R^{2'} tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en benzoring.

4. Forbindelse ifølge krav 2, hvori forbindelsen har ett eller flere trekk valgt fra gruppen bestående av:

(a) Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkyl, halogen eller CF₃;

5 (b) R^x er hydrogen eller metyl og R^y er H, C₁₋₆alkyl, amino eller C₁₋₆alkoksylC₁₋₆alkyl; eller R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 5-7-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringnitrogener.

5. Forbindelse ifølge krav 4, hvori:

10 (a) Ring D er valgt fra fenyl eller pyridyl, hvori nevnte fenyl eller pyridyl eventuelt er substituert med C₁₋₆alkyl, halogen eller CF₃;

15 (b) R^x er hydrogen eller metyl og R^y er H, C₁₋₆alkyl, amino eller C₁₋₆alkoksylC₁₋₆alkyl, eller R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 5-7-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringnitrogener.

6. Forbindelse ifølge krav 4, hvori forbindelsen har ett eller flere trekk valgt fra gruppen bestående av:

20 (a) R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 6-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringnitrogener; og

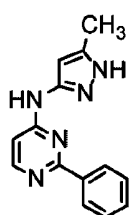
(c) R^{2'} er hydrogen og R² er H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoksyl-karbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl, eller R² og R^{2'} tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en benzoring.

25 7. Forbindelse ifølge krav 6, hvori:

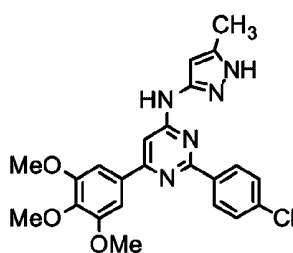
(a) R^x og R^y tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en 6-leddet umettet eller delvis umettet ring med 1-2 ringnitrogener; og

(c) $R^{2'}$ er hydrogen og R^2 er H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksyalkarbonyl, fenyl, furanyl eller cyklopropyl, eller R^2 og $R^{2'}$ tas sammen med sine tilstøtende atomer for å danne en benzoring.

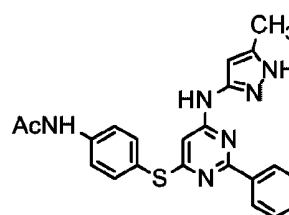
- 5 8. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen er valgt fra de følgende forbindelser:



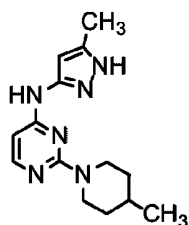
IV-1



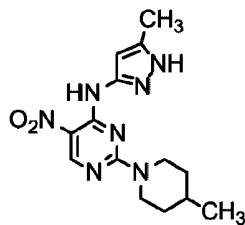
IV-2



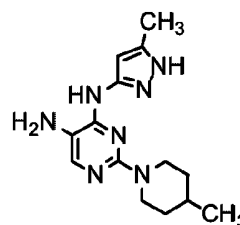
IV-3



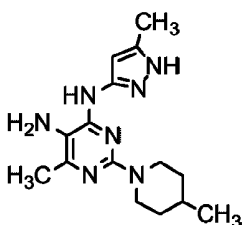
IV-4



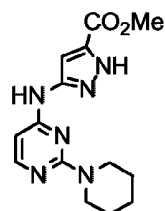
IV-5



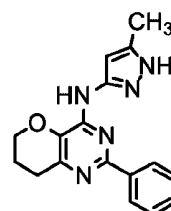
IV-6



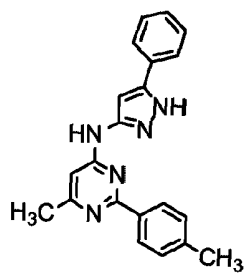
IV-7



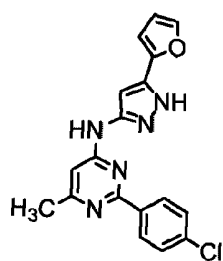
IV-8



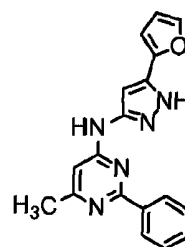
IV-9



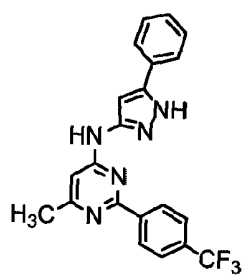
IV-10



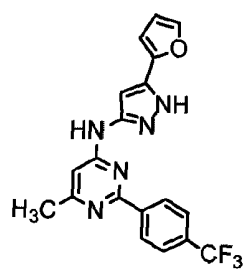
IV-11



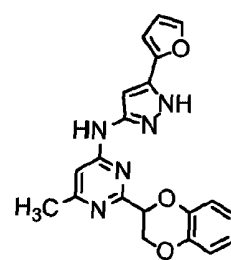
IV-12



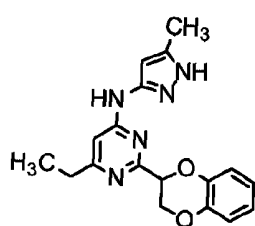
IV-13



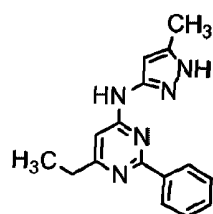
IV-14



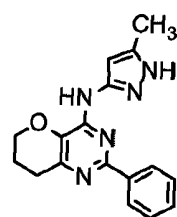
IV-15



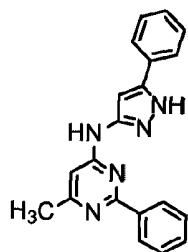
IV-16



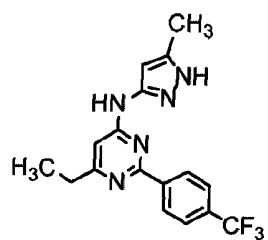
IV-17



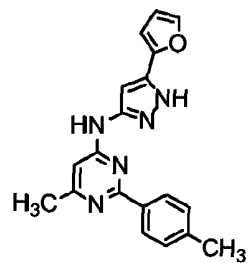
IV-18



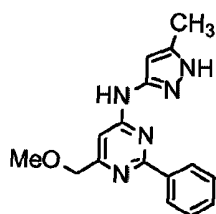
IV-19



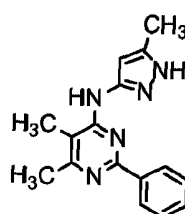
IV-20



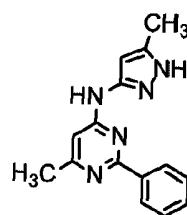
IV-21



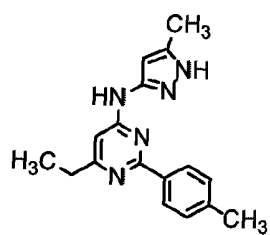
IV-22



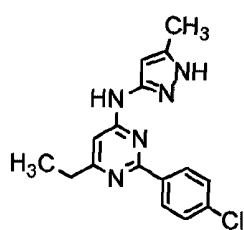
IV-23



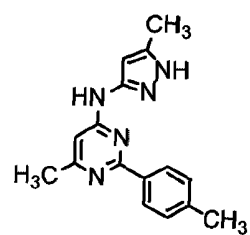
IV-24



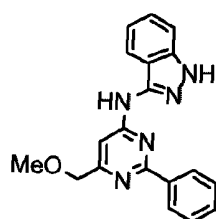
IV-25



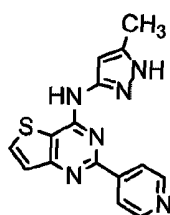
IV-26



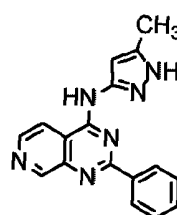
IV-27



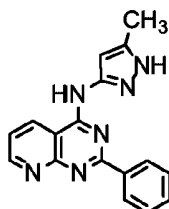
IV-28



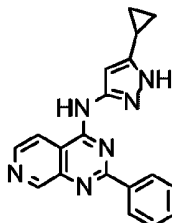
IV-29



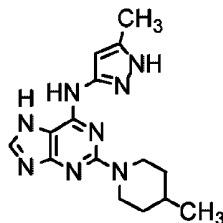
IV-30



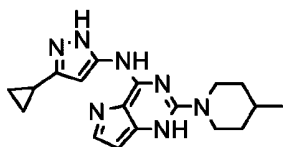
IV-31



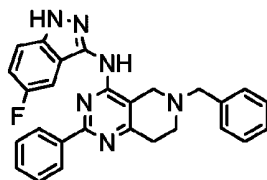
IV-32



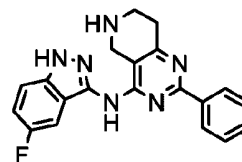
IV-33



IV-34



IV-35



IV-36.

9. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

10. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 i fremstillingen av et medikament for å behandle diabetes, Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom, AIDS-assosiert demens, amyotrofisk lateralsklerose (AML), multippel sklerose (MS), schizofreni, kardiomyet hypertrofi, reperfusjon/iskemi, skallethet, eller cancer valgt fra bryst, ovarium, livmorhals, prostata, testikkel, genitourinært system, øsofag, larynks, glioblastom, nevroblastom, mage, hud, keratoakantom, lunge, epidermoid karsinom, storcellet karsinom, småcellet karsinom, lunge adenokarsinom, bein, kolon, adenom, pankreas, adenokarsinom, skjoldbrusk, follikulært karsinom, uddifferensiert karsinom, papillærkarsinom, seminom, melanom, sarkom, blærekarzinom, leverkarzinom og galleganger, nyrekarsinom, myeloide forstyrrelser, lymfoide forstyrrelser, Hodgkins, hårceller, bukkalhulrom og farynks (oral),

leppe, tunge, munn, farynks, tynntarm, kolon-rektum, tykktarm, rektum, hjerne og sentralnervesystem og levkemi.

11. Fremgangsmåte for å hemme GSK-3- eller Aurora-aktivitet i en biologisk prøve omfattende å kontakte den biologiske prøve med forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8.

12. Anvendelse ifølge krav 10 i fremstillingen av et medikament for å behandle diabetes, Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom, Parkinsons sykdom, AIDS-assosiert demens, amyotrofisk lateralsklerose (AML), multippel sklerose (MS), schizofreni, kardiomyocyt hypertrofi, reperfusjon/iskemi og skallethet.

13. Anvendelse ifølge krav 12, hvori sykdommen er diabetes.

14. Anvendelse ifølge krav 12, hvori sykdommen er Alzheimers sykdom.

15. Anvendelse ifølge krav 12, hvori sykdommen er schizofreni.

16. Anvendelse ifølge krav 10 i fremstillingen av et medikament for å behandle cancer valgt fra bryst, ovarium, livmorhals, prostata, testikkel, genitourinært system, øsofag, larynks, glioblastom, nevroblastom, mage, hud, keratoakantom, lunge, epidermoid karsinom, storcellet karsinom, småcellet karsinom, lunge adenokarsinom, bein, kolon, adenom, pankreas, adenokarsinom, skjoldbrusk, follikulært karsinom, uddifferensiert karsinom, papillærkarsinom, seminom, melanom, sarkom, blærekarzinom, leverkarzinom og galleganger, nyrekarsinom, myeloide forstyrrelser, lymfoide forstyrrelser, Hodgkins, hårceller, bukkalhulrom og farynks (oral), leppe, tunge, munn, farynks, tynntarm, kolon-rektum, tykktarm, rektum, hjerne og sentralnervesystem og levkemi

17. Anvendelse ifølge krav 16, hvori canceren er melanom eller er valgt fra kolon-, lunge-, mave- eller brystcancer.