



(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 317 448 B2**  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 10 616.4**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/28803**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 97 1006.0**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/022606**  
(86) PCT-Anmeldetag: **14.09.2001**  
(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **21.03.2002**  
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.06.2003**  
(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **04.05.2005**  
(97) Veröffentlichungstag  
des geänderten Patents beim EPA: **04.05.2011**  
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.07.2012**

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

**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 521/00** (2006.01)  
**C07D 493/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 473/16** (2006.01)

**Patentschrift wurde im Einspruchsverfahren geändert**

(30) Unionspriorität:  
**232795 P**                    **15.09.2000**    **US**  
**257887 P**                    **21.12.2000**    **US**  
**286949 P**                    **27.04.2001**    **US**

(73) Patentinhaber:  
**Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 02139,  
Cambridge, Mass., US**

(74) Vertreter:  
**Patent- und Rechtsanwälte Bardehle Pagenberg,  
81675, München, DE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:  
**BEBBINGTON, David, Newbury, Berkshire R6141  
QA, GB; BINCH, Hayley, Oxon, Oxfordshire  
OX, GB; KNEGTEL, Ronald, Abingdom,  
Oxfordshire OX1X1EE, GB; GOLEC, Julian M.C.,  
Ashbury, Oxfordshire SN6 8LS, GB; PATEL,  
Sanjay, Abingdom, Oxfordshire CV47 SPZ, GB;  
CHARRIER, Jean-Damien, Bishops Itchington,  
Oxfordshire CV47 2QB, GB; KAY, David, Wiltshire,  
GB; DAVIES, Robert, Arlington, US; LI, Pan,  
Arlington, US; WANNAMAKER, Marion, Stow, US;  
FORSTER, Cornelia, Pelham, US; PIERCE, Albert,  
Cambridge, US**

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

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der medizinischen Chemie und bezieht sich auf Verbindungen, die Proteinkinase-Inhibitoren sind, Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten und Verfahren zu deren Verwendung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die Inhibitoren von GSK-3 und Aurora-2-Proteinkinasen sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit diesen Proteinkinasen, beispielsweise Diabetes, Krebs und Alzheimer-Krankheit.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Die Suche nach neuen therapeutischen Mitteln wurde in den vergangenen Jahren durch ein besseres Verständnis der Struktur von Enzymen und anderen Biomolekülen, die mit Zielkrankheiten in Verbindung gebracht werden, deutlich erleichtert. Eine wichtige Klasse an Enzymen, die ausgiebig untersucht wurde, ist die Klasse der Proteinkinasen.

**[0003]** Proteinkinasen vermitteln intrazelluläre Signaltransduktion. Sie tun dies durch Ausführen einer Phosphorylierung extrazellulär und andere Reize lösen eine Reihe von zellulären Reaktionen innerhalb der Zelle aus. Beispiele solcher Reize sind unter anderem umweltbedingte und chemische Stresssignale (z. B. osmotischer Schock, Hitzeschock, ultraviolette Strahlen, bakterielles Endotoxin, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), Cytokine (z. B. Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) und Wachstumsfaktoren (z. B. Granulocytemakrophage-Koloniestimulationfaktor (GM-CSF) und Fibroblast-Wachstumsfaktor (FGF)). Ein extrazellulärer Reiz kann eine oder mehrere zelluläre Reaktionen in Bezug auf das Zellwachstum, die Migration, Differenzierung, Sekretion von Hormonen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, Muskelkontraktion, Glucosemetabolismus, Kontrolle der Proteinsynthese und Regulierung des Zellzyklus ausführen.

**[0004]** Viele Krankheiten stehen mit abnormalen zellulären Reaktionen in Zusammenhang, die durch proteinkinase-vermittelte Ereignisse ausgelöst werden. Diese Krankheiten schließen Autoimmunerkrankungen, entzündliche Erkrankungen, neurologische und neurodegenerative Erkrankungen, Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Allergien und Asthma, Alzheimer-Krankheit oder hormonbezogene Krankheiten ein. Demzufolge wurden beträchtliche Anstrengungen im Bereich der medizinischen Chemie unternommen, um Proteinkinase-Inhibitoren zu finden, die als therapeutische Mittel wirksam sind. Aurora-2 ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, die an menschlichem Krebs, beispielsweise Dickdarm-, Brustkrebs und anderen soliden Tumoren beteiligt ist. Es wird angenommen, dass diese Kinase an Proteinphosphorylierungsereignissen beteiligt ist, welche den Zellzyklus regeln. Insbesondere Aurora-2 kann eine Rolle bei der Kontrolle der genauen Trennung von Chromosomen während der Mitose spielen. Eine schlechte Regelung des Zellzyklus kann zu zellulärer Proliferation und anderen Abnormalitäten führen. Bei menschlichen Dickdarmkrebsgewebe wurde festgestellt, dass das Aurora-2-Protein überexprimiert ist. Siehe dazu Bischoff et al., EMBOJ., 1998, 17, 3052–3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635–1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766–13771.

**[0005]** Glykogensynthasekinase-3 (GSK-3) ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, die aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isoformen besteht, welche jeweils durch unterschiedliche Gene codiert sind [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793–803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opin. Genetics Dev., 10, 508–514 (2000)]. GSK-3 hat man mit verschiedenen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, einschließlich Diabetes, Alzheimer-Krankheit, Störungen des zentralen Nervensystems, beispielsweise manisch-depressive Störung und neurodegenerative Erkrankungen, und Kardiomyozytenhypertrophie [WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Diese Erkrankungen können durch die abnormale Funktionsweise bestimmter zellsignalisierender Wege, in denen GSK-3 eine Rolle spielt, verursacht werden oder zu dieser führen. Es wurde festgestellt, dass GSK-3 die Aktivität einer Reihe von regulatorischen Proteinen phosphoryliert und moduliert. Zu diesen Proteinen zählen Glycogensynthase, welche das geschwindigkeitslimitierende Enzym ist, das für die Glycogensynthese notwendig ist, das Mikrotubulus-assoziierte Protein Tau, der Gentranskriptionsfaktor  $\beta$ -Catenin, der Translationsinitiationsfaktor e1F2B, sowie ATP-Citratlyase, Axin, Hitzeschockfaktor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB und CEPB $\alpha$ . Diese unterschiedlichen Protein-Targets verwickeln GSK-3 in viele verschiedene Aspekte von zellulärem Stoffwechsel, Proliferation, Differenzierung und Entwicklung.

**[0006]** In einem GSK-3-vermittelten Weg, der für die Behandlung von Typ-II-Diabetes relevant ist, führt ein insulininduziertes Signalisieren zu einer zellulären Glucoseaufnahme und Glycogensynthese. Entlang dieses Weges ist GSK-3 ein negativer Regulator des insulininduzierten Signals. Normalerweise bewirkt die Gegenwart von Insulin die Hemmung von GSK-3-vermittelter Phosphorylierung und Deaktivierung der Glykogensynthase.

Die Hemmung von GSK-3 führt zu verstärkter Glykogensynthese und Glucoseaufnahme [Klein et al., PNAS, 93, 8455–9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21–26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555–567 (1993); Massillon et al., Biochem J. 299, 123–128 (1994)]. Bei einem Diabetes-Patienten, bei dem die Insulinreaktion beeinträchtigt ist, kommt es zu keiner verstärkten Glykogensynthese und Glucoseaufnahme, trotz der Gegenwart eines relativ hohen Blutinsulinspiegels. Dies führt zu abnormal hohen Blutglucosespiegeln mit akuten und langfristigen Auswirkungen, die schließlich zu einer kardiovaskulären Erkrankung, Nierenversagen und Erblindung führen können. Bei solchen Patienten kommt es zu keiner normalen insulininduzierten Hemmung von GSK-3. Es wurde auch berichtet, dass bei Patienten mit Typ-II-Diabetes GSK-3 überexprimiert ist [WO 00/38675]. Therapeutische Inhibitoren von GSK-3 sind daher potentiell für die Behandlung von Diabetes-Patienten nützlich, die an einer beeinträchtigten Reaktion auf Insulin leiden.

**[0007]** Die GSK-3-Aktivität wurde auch mit der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht. Diese Krankheit ist durch das gut bekannte  $\beta$ -Amyloidpeptid und die Bildung von intrazellulären neuro fibrillären Knäuel gekennzeichnet. Die neurofibrillären Knäuel enthalten hyperphosphoryliertes Tau-Protein, wobei Tau auf abnormalen Stellen phosphoryliert ist. Es wurde festgestellt, dass GSK-3 diese abnormalen Stellen in Zell- und Tiermodellen phosphoryliert. Ferner wurde festgestellt, dass die Hemmung von GSK-3, Hyperphosphorylierung von Tau in Zellen verhindert [Lovestone et al., Current Biology 4; 1077–86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251–55 (1997)]. Daher wird angenommen, dass GSK-3-Aktivität die Erzeugung von Alzheimer-Fibrillenveränderungen und das Fortschreiten der fibrillären Knäuel fördern kann. Ein weiteres Substrat von GSK-3 ist  $\beta$ -Catenin, das nach Phosphorylierung durch GSK-3 abgebaut wird. Verringerte Spiegel von  $\beta$ -Catenin wurden bei schizophrenen Patienten festgestellt und wurden auch mit anderen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, die zu einem Anstieg von neuronalem Zelltod in Bezug stehen [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)].

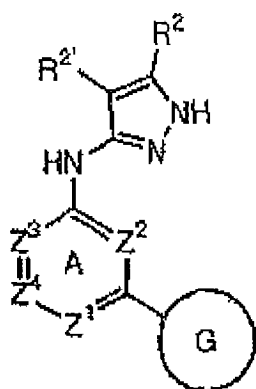
**[0008]** Infolge der biologischen Bedeutung von GSK-3 besteht zurzeit ein Interesse an therapeutisch wirksamen GSK-3-Inhibitoren. Vor kurzem wurde über kleine Moleküle berichtet, die GSK-3 hemmen [WO 99/65897 (Chiron) und WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

**[0009]** Für viele der vorerwähnten Erkrankungen, die mit abnormaler GSK-3-Aktivität in Zusammenhang stehen, wurden auch andere Proteinkinasen zur Behandlung derselben Erkrankungen ins Auge gefasst. Die verschiedenen Proteinkinasen wirken jedoch oft durch verschiedene biologische Wege. Zum Beispiel wurde vor kurzem berichtet, dass bestimmte Chinazolinderivate, Inhibitoren von p38-Kinase sind (WO 00/12497 an Scios). Es wird berichtet, dass die Verbindungen zur Behandlung von Zuständen nützlich sind, die durch verstärkte p38- $\alpha$ -Aktivität und/oder verstärkte TGF- $\beta$ -Aktivität gekennzeichnet sind. Während p38-Aktivität mit einer großen Vielzahl an Erkrankungen in Zusammenhang gebracht wird, einschließlich Diabetes, gilt p38-Kinase nicht als ein Bestandteil eines Insulinsignalisierungsweges, der die Glykogensynthese oder die Glucoseaufnahme reguliert. Daher wird nicht erwartet, dass – im Gegensatz zu GSK-3 – eine p38-Hemmung die Glycogensynthese und/oder die Glucoseaufnahme verstärkt.

**[0010]** WO 00/21955 beschreibt die Verwendung von Chinazolinderivaten bei der Herstellung eines Medikamentes, welches eine antiangiogene und/oder vaskuläre permeabilitätreduzierende Wirkung in warmblutigen Tieren erzeugt, aufgrund ihrer Fähigkeit, VEGF-Rezeptortyrosinkinase-Aktivität zu hemmen. Es besteht ein fortlaufender Bedarf daran, neue therapeutische Mittel zur Behandlung von menschlichen Erkrankungen zu finden. Die Proteinkinasen Aurora-2 und GSK-3 sind aufgrund ihrer wichtigen Rolle bei Krebs, Diabetes, Alzheimer-Krankheit und anderen Erkrankungen besonders attraktive Ziele für die Entdeckung von neuen Therapeutika.

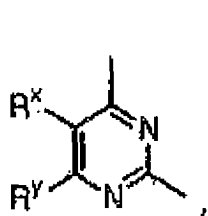
#### Beschreibung der Erfindung

**[0011]** Es wurde nun festgestellt, dass Verbindungen der vorliegenden Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, als Proteinkinase-Inhibitoren wirksam sind, insbesondere als Inhibitoren von Aurora-2 und GSK-3. Diese Verbindungen weisen die allgemeinen Formel I auf und werden restriktiver in den Ansprüchen definiert.

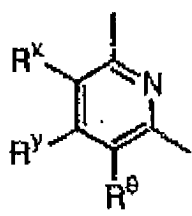


I

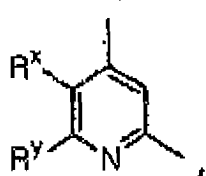
[0012] oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder ein Pro-Arzneimittel davon, wobei:  
 Z<sup>1</sup> bis Z<sup>4</sup> so wie unten beschrieben sind;  
 Ring A wird aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus:



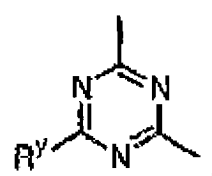
a



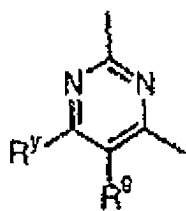
b



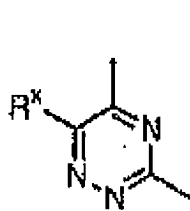
c



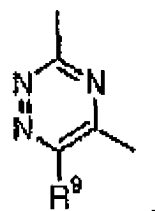
d



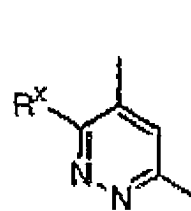
e



f

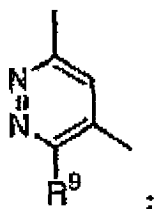


g



h

und



i

G ist Ring C oder Ring D;

Ring C ist ausgewählt aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Tiazinyl-Ring, wobei vorerwähnter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, jede beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten

tigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert wird;

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

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

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig aus T-R<sup>3</sup> ausgewählt sind, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind und einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern bilden, der 0–3 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert wird, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch R<sub>x</sub> und R<sub>y</sub>, durch R<sup>4</sup> substituiert wird;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind und einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen bilden, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff des besagten kondensierten Ringes, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup>, durch Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff des besagten Ringes, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

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

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

jedes R<sup>4</sup> ist unabhängig aus der Gruppe -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengeführt werden und dadurch einen 5–8gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring bilden;

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

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

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

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

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

jedes  $R^8$  ist unabhängig ausgewählt aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-COR^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-N(R^6)N(R^6)_2$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CON(R^6)_2$  oder  $-CO_2R^6$  und  $R^9$  ist ausgewählt aus  $-R$ , Halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$ .

**[0013]** So wie hierin verwendet, gelten folgende Definitionen, sofern nicht anders angegeben. Die Formulierung „gegebenenfalls substituiert“ wird austauschbar mit der Formulierung „substituiert oder unsubstituiert“ oder mit dem Begriff „(un)substituiert“ verwendet. Sofern nicht anders angeführt, kann eine gegebenenfalls substituierte Gruppe einen Substituenten bei jeder substituierbaren Position der Gruppe aufweisen, und jede Substitution ist unabhängig von der anderen. Der Begriff „aliphatisch“, so wie hierin verwendet, bedeutet geradkettige, verzweigte oder zyklische  $C_1$ - $C_{12}$ -Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere ungesättigte Einheiten enthalten, die aber nicht aromatisch sind. Geeignete aliphatische Gruppen schließen zum Beispiel substituierte oder nicht substituierte lineare, verzweigte oder zyklische Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-Gruppen und Hybride davon ein, beispielsweise (Cycloalkyl)alkyl, (Cycloalkenyl)alkyl oder (Cycloalkyl)alkenyl. Die Begriffe „Alkyl“, „Alkoxy“, „Hydroxyalkyl“, „Alkoxyalkyl“ und „Alkoxycarbonyl“, die alleine oder als Teil einer größeren Einheit verwendet werden, schließen sowohl gerade als auch verzweigte Ketten ein, welche zwischen einen und zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Die Begriffe „Alkenyl“ und „Alkynyl“, die alleine oder als Teil einer größeren Einheit verwendet werden, schließen sowohl gerade als auch verzweigte Ketten, die zwischen 2 und 12 Kohlenstoffatome besitzen ein. Der Begriff „Cycloalkyl“, der alleine oder als Teil einer größeren Einheit verwendet wird, schließt zyklische  $C_3$ - $C_{12}$ -Kohlenwasserstoffe ein, die vollständig gesättigt sind.

**[0014]** Die Begriffe „Haloalkyl“, „Haloalkenyl“ und „Haloalkoxy“ bedeuten Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy, die je nach Umständen, durch eines oder mehrere Halogenatome substituiert sind. Der Begriff „Halogen“ bedeutet F, Cl, Br oder I. Der Begriff „Heteroatom“ bedeutet Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und schließt jegliche oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternierte Form jeglichen grundlegenden Stickstoffes ein. Auch der Begriff „Stickstoff“ schließt einen substituierbaren Stickstoff eines heterozyklischen Rings ein. Als Beispiel kann in einen gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Heteroatomen, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, der Stickstoff N ein (wie in 3,4-Dihydro-2H-pyrrolyl), NH (wie in Pyrrolidinyl) oder  $NR^+$  (wie in N-substituiertem Pyrrolidinyl) sein.

**[0015]** Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbozyklisch“, so wie hierin verwendet, stehen für ein aliphatisches Ringsystem mit drei bis vierzehn Gliedern. Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbozyklisch“, egal ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, betreffen auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbozyklisch“ schließen auch aliphatische Ringe ein, die an einen oder mehrere aromatische oder nicht-aromatische Ringe fusioniert sind, wie in einem Decahydronaphthyl oder Tetrahydronaphthyl, wo das Radikal oder der Anlagerungspunkt sich auf dem aliphatischen Ring befindet. Der Begriff „Aryl“, der alleine oder als Teil einer größeren Einheit wie in „Aralkyl“, „Aralkoxy“ oder „Aryloxyalkyl“ verwendet wird, betrifft aromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern, wie Phenyl, Benzyl, Phenethyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Der Begriff „Aryl“ betrifft auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Aryl“ kann austauschbar mit dem Begriff „Arylring“ verwendet werden. „Aryl“ schließt auch kondensierte polyzyklische aromatische Ringsysteme ein, in denen ein aromatischer Ring an einen oder mehrere Ringe fusioniert ist. Zu Beispielen dafür zählen 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Ebenfalls im Bedeutungsumfang des Begriffes „Aryl“, so wie hierin verwendet, enthalten ist eine Gruppe, in der ein aromatischer Ring an einen oder mehrere nicht-aromatische Ringe fusioniert ist, wie in einem Indanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydronaphthyl, wo das Radikal oder der Anlagerungspunkt sich auf dem aromatischen Ring befindet.

**[0016]** Der Begriff „Heterozyklus“, „Heterocyclyl“ oder „heterozyklisch“, so wie hierin verwendet, schließt nicht-aromatische Ringsysteme mit fünf bis vierzehn Gliedern ein, vorzugsweise fünf bis zehn Gliedern, bei denen einer oder mehrere Ringkohlenstoffe, vorzugsweise einer bis vier, jeweils durch ein Heteroatom, wie N, O oder S ersetzt werden. Beispiele für heterozyklische Ringe sind unter anderem 3-1H-Benzimidazol-2-on, (1-substituiert)-2-Oxobenzimidazol-3-yl, 2-Tetrahydrofuranyl, 3-Tetrahydrofuranyl, 2-Tetrahydropyranyl, 3-Tetrahydropyranyl, 4-Tetrahydropyranyl, [1,3]-Dioxalanyl, [1,3]-Dithiolanyl, [1,3]-Dioxanyl, 2-Tetrahydrothiophenyl, 3-Tetrahydrothiophenyl, 2-Morpholinyl, 3-Morpholinyl, 4-Morpholinyl, 2-Thiomorpholinyl, 3-Thiomorpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyrrolidinyl, 1-Piperazinyl, 2-Piperazinyl, 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl, 4-Piperidinyl, 4-Thiazolidinyl, Diazolonyl, N-substituiertes Diazolonyl, 1-Phthaliminidinyl, Benzoxanyl, Benzopyrrolidinyl, Benzopiperidinyl, Benzoxolanyl, Benzothiolanyl und Benzothianyl. Ebenfalls im Bedeutungsumfang des Begriffes „Heterocyclyl“ oder „heterozyklisch“, so wie hierin verwendet, enthalten ist eine Gruppe, bei der ein nicht-aromatischer heteroatom-enthaltender Ring mit einem oder mehreren aromati-

schen oder nicht-aromatischen Ringen kondensiert wird, wie in einem Indoliny, Chromanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydrochinoliny, wo das Radikal oder der Anlagerungspunkt sich auf dem nicht-aromatischen heteroatomhaltenden Ring befindet. Der Begriff „Heterozyklus“, „heterocyclyl“ oder „heterozyklisch“, gleich ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Heteroaryl“, verwendet alleine oder als Teil einer größeren Einheit wie in „Heteroaralkyl“ oder „Heteroarylalkoxy“, bezieht sich auf heteroaromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern. Beispiel für Heteroarylringe schließen Folgendes ein: 2-Furanyl, 3-Furanyl, N-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, 2-Oxadiazolyl, 5-Oxadiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 3-Pyridazinyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 5-Tetrazolyl, 2-Triazolyl, 5-Triazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Carbazolyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Benzofuranyl, Indolyl, Chinoliny, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzooxazolyl, Benzimidazolyl, Isochinoliny, Indolyl, Isoindolyl, Acridinyl oder Benzoisoxazolyl. Auch enthalten im Bedeutungsumfang des Begriffes „Heteroaryl“, so wie hierin verwendet, ist eine Gruppe, bei der ein Heteroatomring an einen oder mehrere aromatische oder nicht-aromatische Ringe fusioniert wird, wobei das Radikal oder der Anlagerungspunkt sich auf dem heteroaromatischen Ring befindet. Zu diesbezüglichen Beispielen zählen Tetrahydrochinoliny, Tetrahydroisochinoliny und Pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. Der Begriff „Heteroaryl“ bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Heteroaryl“ kann austauschbar mit dem Begriff „Heteroarylring“ oder dem Begriff „heteroaromatisch“ verwendet werden.

**[0017]** Eine Aryl-(einschließlich Aralkyl, Aralkoxy, Aryloxyalkyl und dergleichen) oder Heteroaryl-(einschließlich Heteroaralkyl und Heteroarylalkoxy und dergleichen) Gruppe kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Beispiele für geeignete Substituenten auf dem ungesättigten Kohlenstoffatom einer Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppe schließen Folgendes ein: ein Halogen,  $-R^\circ$ ,  $-OR^\circ$ ,  $-SR^\circ$ , 1,2-Methylenedioxy, 1,2-Ethylenedioxy, geschütztes OH (wie Acyloxy), Phenyl (Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , substituiertes  $-CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , sbstituiertes  $-CH_2CH_2(Ph)$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ C(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ CO_2R^\circ$ ,  $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$ ,  $-C(O)C(O)R^\circ$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ,  $-CO_2R^\circ$ ,  $-C(O)R^\circ$ ,  $-C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-OC(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-S(O)_2R^\circ$ ,  $-SO_2N(R^\circ)_2$ ,  $-S(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ SO_2R^\circ$ ,  $-C(=S)N(R^\circ)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$ , wobei  $R^\circ$  ein Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte aliphatische Gruppe, ein nicht-substituierter Heteroaryl- oder heterozyklischer Ring, Phenyl (Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$  oder substituiertes  $-CH_2(Ph)$  ist; y ist 0–6, und V ist eine Linker-Gruppe. Beispiele für Substituenten auf der aliphatischen Gruppe oder denn Phenylring von  $R^\circ$  schließen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy oder Haloalkyl ein.

**[0018]** Eine aliphatische Gruppe oder ein nicht aromatischer-heterozyklischer Ring kann einen oder mehrere Substituierten enthalten.

**[0019]** Beispiele für geeignete Substituierten am gesättigten Kohlenstoff einer aliphatischen Gruppe oder des nicht-aromatischen heterozyklischen Rings beinhaltet diese, die weiter oben für den ungesättigten Kohlenstoff einer Aryl oder heteroarylgruppe angeführt sind und die folgenden:  $=O_1$ ,  $=S$ ,  $=NHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=N-$ ,  $=NNHL(o)R^*$ ,  $=NNHCO_2(alkyl)$ ,  $=NNHSO_2(alkyl)$ , oder  $=NR^*$ , wobei jeder  $R^*$  unabhängig ausgewählt von Wasserstoff, einer unsubstituierten aliphatischen Gruppe, oder eine substituierte aliphatische Gruppe bedeutet. Beispiele für Substituierten an der aliphatischen Gruppe beinhalten Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylamino carbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy, oder Haloalkyl. Geeignete Substituierten kann Stickstoff eines nicht-aromatischen heterozyklischen Rings beinhalten  $-R^+$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^+$ ,  $-CO_2R^+$ ,  $-C(O)C(O)R^+$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^+$ ,  $-SO_2R^+$ ,  $SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$  und  $NR^+SO_2R^+$ , wobei  $R^+$  ein Wasserstoff, eine aliphatische Gruppe, eine substituierte aliphatische Gruppe, Phenyl (Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $CH_2(Ph)$ , substituiertes  $CH_2(Ph)$ . oder ein unsubstituiertes Heteroaryl, oder ein heterozyklischer Ring ist.

**[0020]** Beispiele für Substituierten an der aliphatischen Gruppe oder des Phenyl-Ringes beinhalten: Ammo, Alkylamino, Dialkylamino, Ammonacbionyl, Aalogen, Alkyl, Alkylammocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, cyano, carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcondonyl, Hydioxy, Aaloalkoxy oder Aaloalkyl.

**[0021]** Der Begriff „Linker-Gruppe“ oder „Linker“ steht für eine organische Einheit, die zwei Teile einer Verbindung verbindet. Linker bestehen typischerweise aus einem Atom, wie Sauerstoff oder Schwefel, einer Einheit

wie -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)NH- oder einer Atomkette, wie einer Alkyliden-Kette. Die Molekularmasse eines Linkers liegt typischerweise im Bereich von 14 bis 200, vorzugsweise im Bereich von 14 bis 96 mit einer Länge von bis zu ungefähr sechs Atomen. Beispiele für Linker schließen eine gesättigte oder ungesättigte C<sub>1-6</sub>-Alkyliden-Kette ein, die gegebenenfalls substituiert ist, und wobei einer oder zwei gesättigte Kohlenstoffe der Kette gegebenenfalls durch

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

**[0022]** Der Begriff „Alkyliden-Kette“ bezieht sich auf eine gegebenenfalls substituierte gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette, die vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere ungesättigte Einheiten aufweisen kann. Die optionalen Substituenten werden oben für eine aliphatische Gruppe beschrieben.

**[0023]** Eine Kombination aus Substituenten oder Variablen ist nur zulässig, wenn eine solche Kombination zu einer stabilen oder chemisch machbaren Verbindung führt. Eine stabile oder chemisch machbare Verbindung ist eine Verbindung, bei der die chemische Struktur nicht wesentlich verändert wird, wenn sie bei einer Temperatur von 40°C oder weniger gehalten wird, in Abwesenheit von Feuchtigkeit oder anderen chemisch reaktiven Bedingungen, und zwar über einen Zeitraum von mindestens einer Woche.

**[0024]** Sofern nicht anders angeführt, schließen die hierin dargestellten Strukturen auch alle stereochemischen Formen der Struktur ein, d. h. Die R- und S-Konfigurationen für jedes asymmetrische Zentrum. Daher liegen sowohl einfache stereochemische Isomere als auch enantiomere und diastereomere Gemische der vorliegenden Verbindungen im Schutzzumfang der Erfindung. Sofern nicht anders angeführt, schließen die hierin dargestellten Strukturen auch Verbindungen ein, die sich nur durch die Gegenwart von einem oder mehreren isotopisch angereicherten Atomen unterscheiden. Zum Beispiel liegen Verbindungen, welche die vorliegenden Strukturen mit Ausnahme des Austausches eines Wasserstoffes durch ein Deuterium oder Tritium oder des Austausches eines Kohlenstoffes durch ein <sup>13</sup>C- oder <sup>14</sup>C-angereicherten Kohlenstoffes aufweisen, innerhalb des Schutzzumfangs der Erfindung.

**[0025]** Verbindungen der Formel I oder Salze davon, können zu Zusammensetzungen formuliert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung eine pharmazeutische Zusammensetzung. In einer Ausführungsform weist die Zusammensetzung eine Menge des Proteinkinase-Inhibitors auf, die für das Hemmen einer Proteinkinase, insbesondere einer GSK-3, in einer biologischen Probe oder bei einem Patienten wirksam ist. In einer anderen Ausführungsform können Verbindungen der vorliegenden Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, welche eine Menge des Proteinkinase-Inhibitors, die bei der Behandlung oder Vermeidung eines GSK-3-vermittelten Zustandes wirksam ist, und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, Hilfsstoff oder ein Vehikel enthalten, zur Verabreichung an einen Patienten formuliert werden.

**[0026]** Der Begriff „GSK-3-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“, so wie hierin verwendet, steht für jegliche Erkrankung oder jeglichen anderen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass GSK-3 eine Rolle spielt. Zu solchen Erkrankungen oder Zuständen gehören – ohne Einschränkung – Diabetes, Alzheimer-Krankheit, Huntingtons Krankheit, Parkinsonsche Krankheit, AIDS-bezogene Dementia, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose (MS), Schizophrenie, Kardiomyozytenhypertrophie, Reperfusion/Ischämie und Glatzenbildung.

**[0027]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung von Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung bei der Verstärkung der Glycogensynthese und/oder Senkung des Blutglucosespiegels bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist insbesondere für Diabetes-Patienten nützlich. Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Produktion von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, welches beim Stoppen oder Verlangsamen des Fortschreitens der Alzheimer-Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Phosphorylierung von β-Catenin, das bei der Behandlung von Schizophrenie nützlich ist.

**[0028]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft das Hemmen von GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Kontaktieren der biologischen Probe mit einem GSK-3-Inhibitor der Formel I aufweist.

**[0029]** Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung von Formel I oder eine Zusammensetzung, welche die Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen der Aurora-2-Aktivität in einem Patienten.

**[0030]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung von Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, zur Verwendung bei der Behandlung oder Vermeidung einer Aurora-2-vermittelten Erkrankung mit einem Aurora-2-Inhibitor.

**[0031]** Der Begriff „Aurora-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“, so wie hierin verwendet, steht für jegliche Erkrankung oder jeglichen anderen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass Aurora eine Rolle spielt. Der Begriff „Aurora-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für jene Erkrankungen oder Zustände, die durch die Behandlung mit einem Aurora-2-Inhibitor abgeschwächt werden. Zu solchen Zuständen zählt – ohne Einschränkung – Krebs. Der Begriff „Krebs“ enthält – ohne darauf beschränkt zu sein – folgende Krebsarten: Dickdarmkrebs und Eierstockkrebs.

**[0032]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft das Hemmen von Aurora-2-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Kontaktieren der biologischen Probe mit dem Aurora-2-Inhibitor der Formel I oder einer Zusammensetzung davon enthält.

**[0033]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung von Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, zur Verwendung bei der Behandlung oder Vermeidung von CDK-2-vermittelten Erkrankungen mit einem CDK-2-Inhibitor.

**[0034]** Der Begriff „CDK-2 vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“, so wie hierin verwendet, steht für jegliche Erkrankung oder jeglichen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass CDK-2 eine Rolle spielt. Der Begriff „CDK-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für solche Erkrankungen oder Zustände, die durch Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor abgeschwächt werden. Zu solchen Zuständen gehören – ohne Einschränkung – Krebs, Alzheimer-Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Cytomegalovirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Alopecia und Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis. Siehe Fischer, P. M. and Lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213–1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. und Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. and Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40–59 (2000).

**[0035]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft das Hemmen von CDK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder in einem Patienten, wobei das Verfahren das Verabreichen einer Verbindung von Formel I oder einer Zusammensetzung, welche diese Verbindung enthält, an einen Patienten aufweist. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung von Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, zur Verwendung bei der Behandlung oder Vermeidung von ERK-2-vermittelten Erkrankungen mit einem ERK-2-Inhibitor.

**[0036]** Der Begriff „ERK-vermittelter Zustand“, so wie hierin verwendet, steht für jeglichen Erkrankungszustand oder anderen beeinträchtigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass ERK eine Rolle spielt. Der Begriff „ERK-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für jene Erkrankungen oder Zustände, die durch Behandlung mit einem ERK-2-Inhibitor abgeschwächt werden. Zu solchen Zuständen gehören – ohne Einschränkung – Krebs, Schlaganfall, Diabetes, Hepatomegalie, kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich Cardiomegalie, Alzheimer-Krankheit, zystische Fibrose, virale Erkrankung, Autoimmunerkrankungen, Atherosklerose, Restenose, Psoriasis, allergische Störungen einschließlich Asthma, Entzündung, neurologische Störungen und hormonbezogene Erkrankungen. Der Begriff „Krebs“ schließt – ohne darauf beschränkt zu sein – folgende Krebsarten ein: Brustkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterkrebs, Prostatakrebs, Hodenkrebs, Urogenitaltraktkrebs, Speiseröhrenkrebs, Kehlkopfkrebs, Glioblastom, Neuroblastom, Magenkrebs, Hautkrebs, Keratoakanthom, Lungenkrebs, epidermoides Karzinom, großzelliges Karzinom, kleinzelliges Karzinom, Lungenadenokarzinom, Knochenkrebs, Dickdarmkrebs, Adenom, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Adenokarzinom, Schilddrüsenkrebs, follikuläres Karzinom, undifferenziertes Karzinom, papilläres Karzinom, Seminom, Melanom, Sarkom, Blasenkrebs, Leberkarzinom und Gallengangkrebs, Nierenkrebs, myeloische Störungen, lymphoide Störungen, Hodgkins, Haarzellenkrebs, Mundhöhlen- und Pharynxkrebs (oral), Lippenkrebs, Zungenkrebs, Mundkrebs, Pharynxkrebs, Dünndarmkrebs, Dickdarm(Mastdarm)-Krebs, Dickdarmkrebs, Mastdarmkrebs, Hirn- und ZNS-Krebs und Leukämie. ERK-2-Proteinkinase und ihre Verwicklung in verschiedene Krankheiten wurden beschrieben [Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997; *Cancer Res*, 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest*, 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589].

**[0037]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft das Hemmen von ERK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder in einem Patienten, wobei das Verfahren das Verabreichen von einer Verbindung der Formel I oder einer Zusammensetzung, welche diese Verbindung enthält, an einem Patienten aufweist.

**[0038]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, zur Verwendung bei der Behandlung oder Vermeidung einer AKT-vermittelten Erkrankung mit einem AKT-Inhibitor.

**[0039]** Der Begriff „AKT-vermittelter Zustand“, so wie hierin verwendet, steht für jeglichen Erkrankungszustand oder jeglichen anderen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass AKT eine Rolle spielt. Der Begriff „AKT-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für jene Erkrankungen oder Zustände, die durch Behandlung mit einem AKT-Inhibitor abgeschwächt werden. AKT-vermittelte Erkrankungen oder Zustände schließen – ohne darauf beschränkt zu sein – proliferative Störungen, Krebs und neurodegenerative Störungen ein. Der Zusammenhang von AKT, auch als Proteinkinase B bekannt, mit verschiedenen Erkrankungen wurde beschrieben [Khwaja, A. Nature, pp. 33–34, 1990; Zang, Q. Y. et al, Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, The Journal of Neuroscience, 20 2000].

**[0040]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft das Hemmen von AKT-Aktivität in einer biologischen Probe oder bei einem Patienten, wobei das Verfahren das Verabreichen einer Verbindung der Formel I oder einer Zusammensetzung, welche diese Verbindung enthält, an einem Patienten aufweist.

**[0041]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung bei der Behandlung oder Vermeidung einer Src-vermittelten Erkrankung mit einem Src-Inhibitor.

**[0042]** Der Begriff „Src-vermittelter Zustand“, so wie hierin verwendet, steht für jeglichen Erkrankungszustand oder jeglichen anderen schädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass Src eine Rolle spielt. Der Begriff „Src-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für jene Erkrankungen oder Zustände, die durch Behandlung mit einem Src-Inhibitor abgeschwächt werden. Zu solchen Zuständen zählen – ohne Einschränkung – Hyperkalzämie, Osteoporose, Osteoarthritis, Krebs, symptomatische Behandlung von Knochenmetastase und Pagets-Krankheit. Src-Proteinkinase und ihre Verwicklung in verschiedene Erkrankungen wurden beschrieben [Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Boschclli, Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci, USA; 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell growth Diff., 8, 269 (1997)].

**[0043]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft das Hemmen von Src-Aktivität in einer biologischen Probe oder in einem Patienten, wobei das Verfahren das Verabreichen einer Verbindung der Formel I oder einer Zusammensetzung, welche diese Verbindung enthält, an einem Patienten aufweist.

**[0044]** Der Begriff „pharmazeutisch akzeptabler Träger, Hilfsstoff oder Vehikel“ bezieht sich auf einen nicht-toxischen Träger, Hilfsstoff oder ein nicht-toxisches Vehikel, die gemeinsam mit einer Verbindung der vorliegenden Erfindung einen Patienten verabreicht werden können und welche die pharmakologische Aktivität dieser nicht zerstören.

**[0045]** Der Begriff „Patient“ schließt menschliche und tierische Subjekte ein.

**[0046]** Der Begriff „biologische Probe“, so wie hierin verwendet, schließt – ohne darauf beschränkt zu sein – Zellkulturen oder Extrakte davon; Zubereitungen eines Enzyms, geeignet für In-Vitro-Tests, biopsiertes Material, erhalten von einem Säuger oder Extrakte davon, und Blut, Speichel, Urin, Stuhl, Samen, Tränen oder andere Körperflüssigkeiten oder Extrakte davon ein.

**[0047]** Die Menge, die für das Hemmen der Proteinkinase, zum Beispiel das Hemmen von GSK-3 und Aurora-2 wirksam ist, ist jene Menge, die messbar die Kinaseaktivität hemmt, verglichen mit der Aktivität des Enzyms in Abwesenheit des Inhibitors. Es kann ein beliebiges Verfahren verwendet werden, um die Hemmung zu bestimmen, beispielsweise die unten beschriebenen Beispiele für biologisches Testen.

**[0048]** Pharmazeutisch akzeptable Träger, die in diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, sind beispielsweise – ohne darauf beschränkt zu sein – Ionen-Austauscher, Aluminiumoxid,

Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, wie eines Serumalbumin, Puffersubstanzen wie Phosphate, Glycerin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, Partialglyceridgemische aus gesättigten pflanzlichen Fettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte wie Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumwasserstoffphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidales Siliziumdioxid, Magesiumtrisilikat, Polyvinylpyrrolidon, zellulosebasierende Substanzen, Polyethylenglykol, Natriumcarboxymethylzellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylenpolyoxypropylen-Blockpolymere, Polyethylenglykol und Wollfett.

**[0049]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können oral, parenteral, durch Inhalationsspray, lokal, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder über einen implantierten Behälter verabreicht werden. Der Begriff „parenteral“, so wie hierin verwendet, schließt subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intra-artikuläre, intra-synoviale, intrasternale, intrathekale, intrahepatische, intralesionale und intrakraniale Injektions- oder Infusionstechniken ein. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen oral, intraperitoneal oder intravenös verabreicht.

**[0050]** Sterile injizierbare Formen der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können wässrige oder ölartige Suspensionen sein. Diese Suspensionen können gemäß auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren unter Verwendung von geeigneten Dispersions- oder Feuchthaltemittel und Suspensionsmitteln formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einen nicht-toxischen parenteral akzeptablen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, zum Beispiel als eine Lösung in 1,3-Butandiol. Zu den akzeptablen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, zählen Wasser, Ringes Lösung und eine isotonische Natriumchloridlösung. Zudem werden sterile, gebundene Öle herkömmlicher Weise als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet. Zu diesen Zweck kann jegliches mildes gebundene Öl verwendet werden, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Fettsäuren, wie Ölsäure und ihre Glyceridderviate, sind bei der Zubereitung von Injektionssubstanzen nützlich, genauso wie natürliche pharmazeutisch akzeptable Öle, beispielsweise Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in ihren polyoxyethylierten Versionen. Diese Öllösungen oder Suspensionen können ein langkettiges Alkoholverdünnungsmittel oder Dispersionsmittel enthalten, beispielsweise Carboxymethylzellulose oder ähnliche Dispersionsmittel, die häufig bei der Formulierung von pharmazeutisch akzeptablen Dosierungsformen verwendet werden, einschließlich Emulsionen und Suspensionen. Andere häufig verwendete oberflächenaktive Stoffe, wie Tweens, Spans und andere Emulsionsmittel oder Bioverfügbarkeitsverstärker, die häufig bei der Herstellung von pharmazeutisch akzeptablen festen, flüssigen oder anderen Dosierungsformen verwendet werden, können ebenfalls für die Zwecke der Formulierung herangezogen werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können oral in einer beliebigen oral akzeptablen Dosierungsform verabreicht werden, einschließlich – ohne darauf beschränkt zu sein – in Form von Kapseln, Tabletten, wässrigen Suspensionen oder Lösungen. Im Fall von Tabletten zur oralen Verwendung zählen zu den häufig verwendeten Trägern Laktose und Maisstärke. Schmierungsmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, werden typischer Weise hinzugefügt. Zu den für die orale Verabreichung in Kapselform nützlichen Verdünnungsmitteln zählen Laktose und getrocknete Maisstärke. Wenn wässrige Lösungen für die orale Verwendung erforderlich sind, wird der Wirkstoff mit Emulsions- und Suspensionsmitteln kombiniert. Falls erwünscht, können bestimmte Süßungs-, Geschmacks- oder Farbmittel ebenfalls hinzugefügt werden. Alternativ dazu können die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in Form von Zäpfchen für die rektale Verabreichung verabreicht werden. Diese können durch Mischen des Mittels mit einem geeigneten nicht-reizenden Arzneimittelträger zubereitet werden, der bei Raumtemperatur fest, aber bei rektaler Temperatur flüssig ist und daher im Rektum schmelzen wird, um das Arzneimittel freizusetzen. Zu solchen Materialien zählen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglykole.

**[0051]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch topisch verabreicht werden, insbesondere wenn das Ziel der Behandlung Bereiche oder Organe einschließt, die durch topische Anwendung gut erreichbar sind, einschließlich Erkrankungen des Auges, der Haut oder des unteren Darmtraktes. Geeignete topische Formulierungen werden leicht für jeden dieser Bereiche oder jedes dieser Organe zubereitet.

**[0052]** Die topische Anwendung für den unteren Darmtrakt kann in einer rektalen Zäpfchenformulierung (siehe oben) oder in einer geeigneten Einlaufformulierung durchgeführt werden. Topisch-transdermale Wundauflagen können ebenso verwendet werden.

**[0053]** Für lokale Anwendungen können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Salbe formuliert werden, welche den Wirkstoff suspendiert oder aufgelöst in einem oder mehreren Trägern enthält. Die Träger für die topische Verabreichung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen – ohne darauf beschränkt zu sein – Mineralöl, flüssiges Petrolatum, weißes Vaseline, Propylenglykol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylenverbindung, emulgierendes Wachs und Wasser ein. Alternativ dazu können die pharmazeu-

tischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Lotion oder Creme formuliert werden, welche die Wirkstoffe suspendiert oder aufgelöst in einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern enthält. Geeignete Träger schließen – ohne darauf beschränkt zu sein – Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylsterwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser ein.

**[0054]** Für ophtalmologische Verwendungen können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH-eingestellter steriler Salzlösung oder vorzugsweise als Lösungen in isotonischer, pH-eingestellter steriler Salzlösung entweder mit oder ohne Konservierungsmittel, beispielsweise Benzylalkoniumchlorid, formuliert werden. Alternativ dazu können für ophtalmologische Verwendungen die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer Salbe wie Vaseline formuliert werden.

**[0055]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch durch nasales Aerosol oder Inhalieren verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen werden gemäß auf dem Fachgebiet der pharmazeutischen Formulierung wohl bekannten Techniken zubereitet und können als Lösungen in Salzlösung zubereitet werden, unter Verwendung von Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Absorptionspromotoren, um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, Fluorkohlenstoffen und/oder herkömmlichen Lösungshilfsmitteln oder Dispersionsmitteln.

**[0056]** Zusätzlich zu den Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Zusammensetzungen verwendet werden, um die oben identifizierten Erkrankungen oder Störungen zu behandeln oder zu vermeiden.

**[0057]** Ein „pharmazeutisch akzeptables Salz“ steht für ein beliebiges pharmazeutisch akzeptables Salz, Ester, Salz eines Esters oder jedes andere Derivat einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, das bei Verabreichung an einen Rezipienten in der Lage ist, entweder direkt oder indirekt eine Verbindung der vorliegenden Erfindung oder einen inhibitorisch aktiven Metaboliten oder Rest davon bereitzustellen. Besonders bevorzugte Salze sind jene, welche die Bioverfügbarkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung erhöhen, wenn diese Verbindungen einem Patienten verabreicht werden (z. B. indem eine oral verabreichte Verbindung leichter ins Blut absorbiert wird), oder welche die Bereitstellung der Stammverbindung zu einem biologischen Kompartiment (z. B. das Gehirn oder lymphatische System) in Bezug zur Stammgattung verbessern. Pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen – ohne Einschränkung – Ester, Aminosäureester, Phosphatester, Metallsalze und Sulfonatester ein.

**[0058]** Pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen jene ein, die aus pharmazeutisch akzeptablen anorganischen und organischen Säuren und Basen gewonnen werden. Beispiele für geeignete Säuresalze schließen Acetat, Adipmate, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Cyclopentanproionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Formiat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Glycolat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalensulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylproionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Proionat, Salicylat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat ein. Andere Säuren, wie Oxalic, sind zwar für sich selbst nicht pharmazeutisch akzeptabel, können aber in der Zubereitung von Salzen verwendet werden, die als Zwischenprodukte für das Erhalten der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Säurezusatzsalze nützlich sind.

**[0059]** Salze, die aus geeigneten Basen gewonnen werden, schließen Alkalimetall (z. B. Natrium und Kalium), Erdalkalimetalle (z. B. Magnesium), Ammonium und  $N^+(C_{1-4}\text{-Alkyl})_4$ -Salze ein. Die vorliegende Erfindung sieht auch die Quaternierung jeglicher grundlegender stickstoffhaltigen Gruppe der hierin offenbarten Verbindungen vor. Wasser- oder öllösliche oder dispergierbare Produkte können durch eine solche Quaternierung erhalten werden. Die Menge des Proteinkinase-Inhibitors, der mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine einfache Dosierungsform zu erzeugen, wird in Abhängigkeit von dem Patienten, der behandelt wird, und denn jeweiligen Verabreichungsverfahren variieren. Vorzugsweise sollten die Zusammensetzungen so formuliert sein, dass eine Dosierung, die diese Zusammensetzungen erhält, zwischen 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht/Tag des Inhibitors, einem Patienten, verabreicht werden kann.

**[0060]** Es sollte verstanden werden, dass ein spezifisches Dosierungs- und Behandlungsregime für einen bestimmten Patienten von einer Reihe von Faktoren abhängt, unter anderem von der Aktivität der spezifischen verwendeten Verbindung, dem Alter, dem Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, dem Geschlecht, der Ernährung, der Zeit der Verabreichung, der Ausscheidungsrate, Arzneimittelkombination und

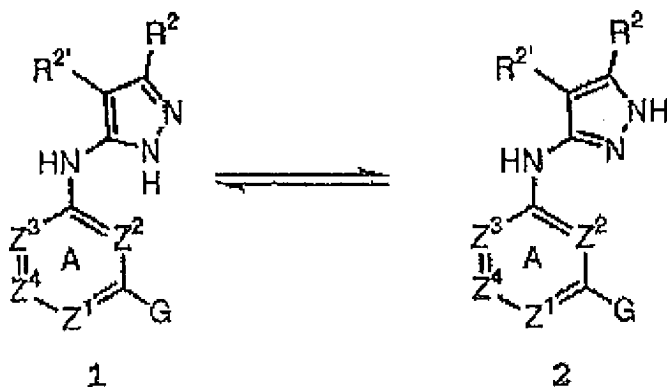
dem Urteil des behandelnden Arztes sowie der Schwere der jeweiligen Erkrankung, die behandelt wird. Die Menge des Inhibitors hängt auch von der jeweiligen Verbindung in der Zusammensetzung ab.

**[0061]** In Abhängigkeit von dem jeweiligen proteinkinase-vermittelten Zustand, der behandelt oder vermieden werden soll, können zusätzliche therapeutische Mittel, die normalerweise verabreicht werden, um diesen Zustand zu behandeln oder zu vermeiden, gemeinsam mit den Inhibitoren der vorliegenden Erfindung verabreicht werden. Zum Beispiel können bei der Behandlung von Diabetes andere antidiabetische Mittel mit den GSK-3-Inhibitoren der vorliegenden Erfindung kombiniert werden, um Diabetes zu behandeln. Diese Mittel schließen – ohne Einschränkung – Insulin oder Insulinanaloga in injizierbarer oder inhalierbarer Form, Glitazone, Alphaglucosidase-Inhibitoren, Biguanide, Insulin-Sensitizer und Sulfonylhurea ein.

**[0062]** Andere Beispiele für Mittel, mit denen die Inhibitoren der vorliegenden Erfindung kombiniert werden können, schließen – ohne Einschränkung – chemotherapeutische Mittel oder andere antiproliferative Mittel wie Adriamycin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Fluoruracil, Topotecan, Taxol, Interferone und Platinderivate ein; entzündungshemmende Mittel wie Corticosteroide, TNF-Blocker, IL-1 RA, Azathioprin, Cyclophosphamid und Sulfasalazin; immunomodulatorische und immunsuppressive Mittel wie Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolatmofetil, Interferone, Corticosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin und Sulfasalazin; neurotrophe Faktoren wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren, MAO-Inhibitoren, Interferone, Anti-Krampfmittel, Ionenkanalblocker, Riluzol und Anti-Parkinsonsche-Mittel; Mittel zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Betablocker, ACE-Inhibitoren, Diuretika, Nitrate, Kalziumkanalblocker und Statine; Mittel zur Behandlung von Lebererkrankungen wie Corticosteroide, Cholestyramin, Interferone und antivirale Mittel; Mittel zur Behandlung von Blutstörungen wie Corticosteroide, antileukämische Mittel und Wachstumsfaktoren und Mittel zur Behandlung von Immundefizienzstörungen wie Gammaglobulin.

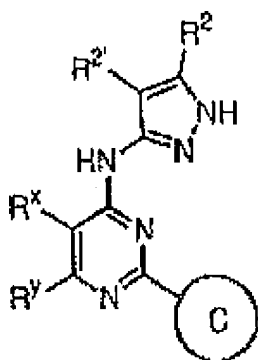
**[0063]** Diese zusätzlichen Mittel können getrennt von der Proteinkinase-Inhibitorhaltigen Zusammensetzung als Teil eines Mehrfachdosierungsregimes verabreicht werden. Alternativ dazu können diese Mittel Teil einer Einfachdosierungsform sein, die mit dem Proteinkinase-Inhibitor der vorliegenden Erfindung in einer Einfachzusammensetzung vermischt ist.

**[0064]** Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in alternativen tautomeren Formen vorkommen, wie in Tautomeren 1 und 2, die unten gezeigt werden. Sofern nicht anders angeführt, schließt die Darstellung eines der Tautomere jene des anderen ein.



R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> (bei Position Z<sup>3</sup> bzw. Z<sup>4</sup>) können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, der ein bicyclisches Ringsystem bereitstellt, das Ring A enthält. Bevorzugte R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ringe schließen einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen ein, wobei der R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ring gegebenenfalls substituiert ist. Beispiele für Ring-A-Systeme werden unten durch die Verbindungen I-A bis I-DD gezeigt, wobei Z<sup>1</sup> Stickstoff oder C(R<sup>9</sup>) und Z<sup>2</sup> Stickstoff oder C(H) ist.

**[0065]** Eine Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, welche besonders für die Behandlung von GSK3-vermittelten Erkrankungen nützlich ist, bezieht sich auf Verbindungen von Formel II:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei vorerwähnter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, eine beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert wird;

R<sup>1</sup> ist aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6gliedrigem Heteroarylring, 5–6gliedrigem Heterocyclring oder der aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt, wobei vorerwähnte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert werden, die unabhängig von Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert wird oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig aus T-R<sup>3</sup> ausgewählt sind, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind und einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern bilden, der 0–3 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert wird, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch R<sub>x</sub> und R<sub>y</sub>, durch R<sup>4</sup> substituiert wird;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind und einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen bilden, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>, durch Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

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

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

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

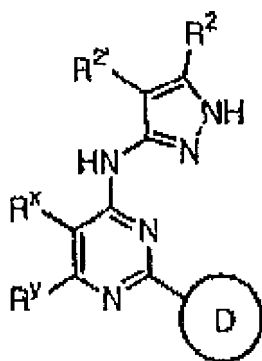
jedes R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen bilden den vorerwähnten Ring, der an Ring C fusioniert ist;

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

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-; W ist -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)-; jedes R<sup>6</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst werden und einen Heterocyclyl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern bilden; jedes R<sup>7</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind und einen 5–8gliedrigen Heterocyclylring oder Heteroarylring bilden; jedes R<sup>8</sup> unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -COR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

**[0066]** Wenn die Gruppen R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> der Formel II zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, zählen zu den bevorzugten R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ringen ein 5-, 6-, 7- oder 8gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei der besagte R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dadurch wird ein bicyklisches Ringsystem bereitgestellt, das einen Pyrimidinring enthält.

**[0067]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel III:



**III**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 5–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist; R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten Benzoring oder einen 5–8gliedrigen Carbocycloring zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert wird;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt um einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>, durch Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

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

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

jedes  $R^4$  unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  oder  $-\text{SO}_2\text{R}^2$  ausgewählt ist oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff zusammengeführt werden und einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring bilden;

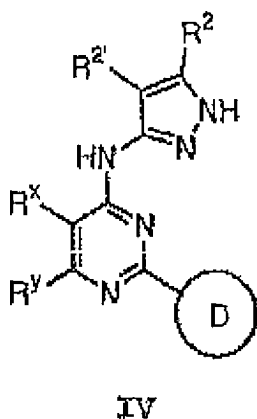
jedes  $R^5$  ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe  $-\text{R}$ , Halo,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,

$-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ; V ist  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  oder  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ; W ist  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ ,  $\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{NN}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  oder  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

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

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

**[0068]** Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IV:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ist ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-\text{R}^5$  und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch  $-\text{R}^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-\text{R}^5$  ist Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D;

$\text{R}^x$  und  $\text{R}^y$  sind unabhängig ausgewählt aus  $\text{T}-\text{R}^3$  oder  $\text{R}^x$  und  $\text{R}^y$  mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8gliedrigen Ring mit 1–3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $\text{T}-\text{R}^3$  und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf besagtem Ring durch  $\text{R}^4$  substituiert wird; T eine Valenzbindung oder eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyliden-Kette ist;

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  sind unabhängig ausgewählt aus  $-\text{R}$ ,  $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ , oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt um einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen bilden, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert wird, die unabhängig aus Halo, Oxo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{R}^7$  oder  $-\text{V}-\text{R}^6$  ausgewählt sind;

$\text{R}^3$  ausgewählt ist aus  $-\text{R}$ , Halo,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ;  $-\text{COCH}_2\text{COR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ , oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

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

jedes R<sup>4</sup> ist unabhängig aus der Gruppe -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist oder zwei R<sup>4</sup> die am selben Stickstoff zusammengeführt werden um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

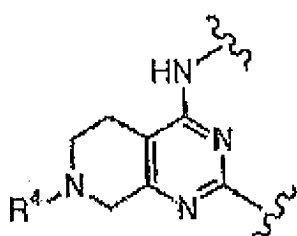
jedes R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus der Gruppe -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR,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

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

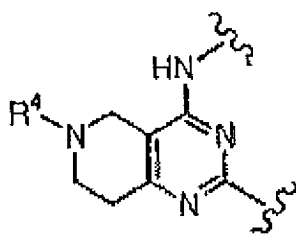
jedes R<sup>6</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst werden und einen Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern ausbilden; und

jedes R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen die am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind und einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring ausbilden, unter der Bedingung, dass die Verbindung der Formel IV nicht 2-(3,5-Dipropyl-4-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-6-methyl-4(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)amino-pyrimidin ist.

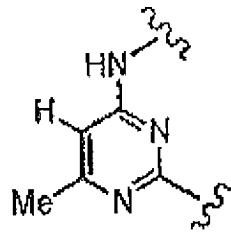
**[0069]** Zu bevorzugten monozyklischen Ringen des Rings D der Formel IV zählen substituierte und unsubstituierte Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl- und Morpholinylringe. Bevorzugte bicyklische Ringe des Rings D der Formel IV schließen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinolyl, Chinolyl und Naphthyl ein. Beispiele für bevorzugtere bicyklische Ringe des Rings D schließen Naphthyl und Isochinolyl ein. Zu den bevorzugten Substituenten auf dem Ring D der Formel IV zählen Halo, Oxo, CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -SR, -OR, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus 5–6gliedrigem Heterocycl, C<sub>6-10</sub>Aryl oder C<sub>1-6</sub> aliphatisch. Zu bevorzugteren R<sup>5</sup>-Substituenten gehören -Halo, -CN, -Oxo, -SR, -OR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus 5–6gliedrigem Heterocycl, C<sub>6-10</sub> Aryl oder C<sub>1-6</sub> aliphatisch. Beispiele für Ring-D-Substituenten schließen -OH, Phenyl, Methyl, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Pyrrolidinyl, OPh, CF<sub>3</sub>, C≡CH, Cl, Br, F, I, NH<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, i-Propyl, tert-Butyl, SEt, OMe, N(Me)<sub>2</sub>, Methylendioxy und Ethylendioxy ein. Wenn die Gruppen R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> der Formel IV zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, gehört zu den bevorzugten R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ring ein 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 1–2 Heteroatomen. Dadurch wird ein bicyklisches Ringsystem bereitgestellt, das den Pyrimidinring enthält. Beispiele für bevorzugte Pyrimidinringsysteme von Formel IV sind die unten dargestellten mono- und bicyklischen Systeme.



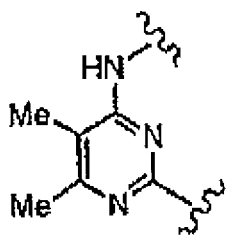
IV-D



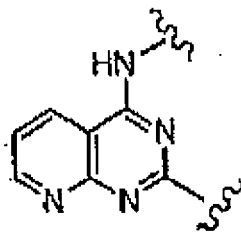
IV-E



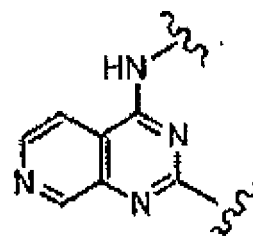
IV-G



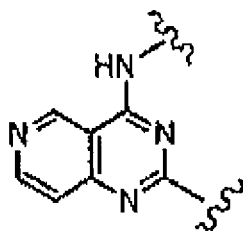
IV-H



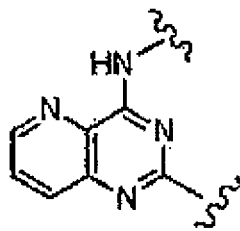
IV-J



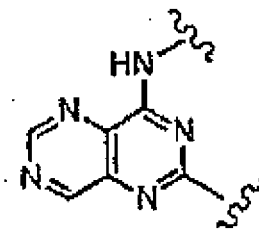
IV-K



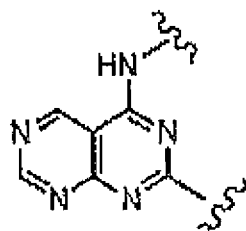
IV-L



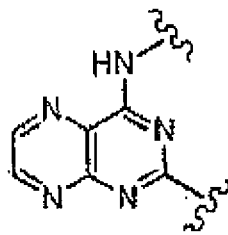
IV-M



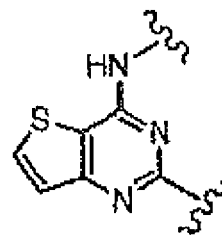
IV-N



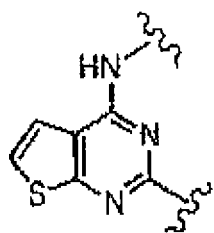
IV-O



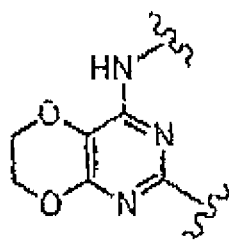
IV-P



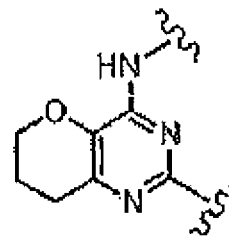
IV-Q



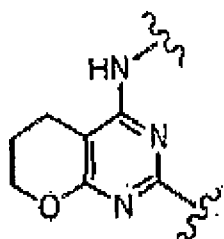
IV-R



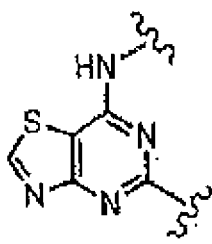
IV-S



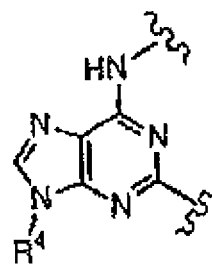
IV-T



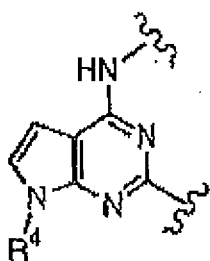
IV-U



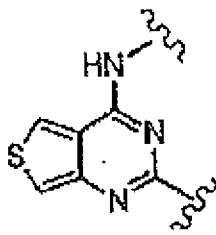
IV-V



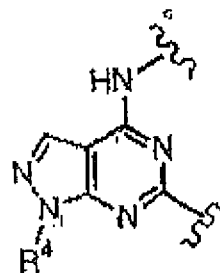
IV-W



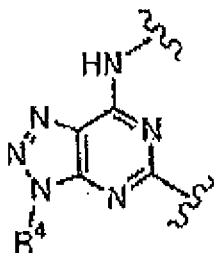
IV-X



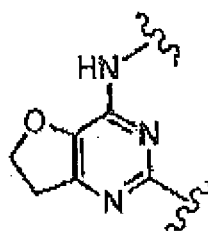
IV-Y



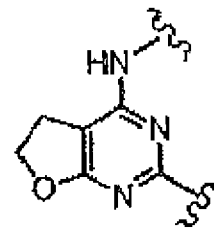
IV-Z



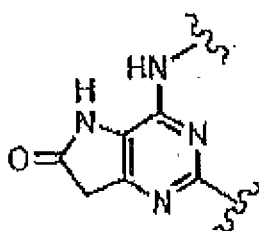
IV-AA



IV-BB



IV-CC

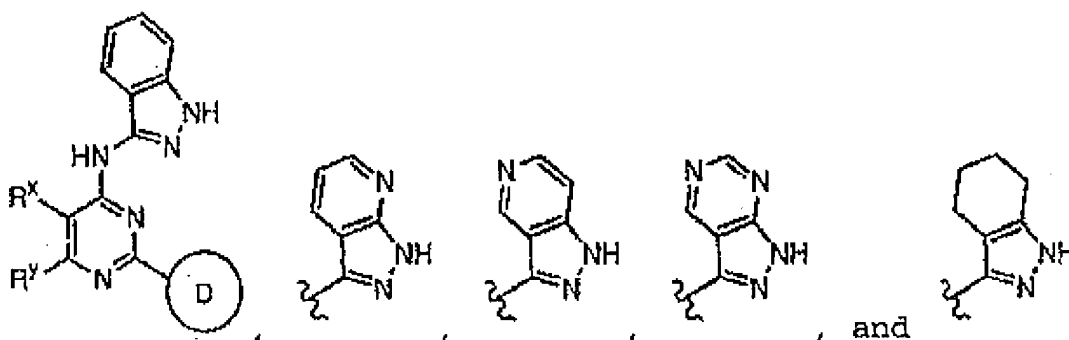


[0070] Zu den bevorzugteren Pyrimidinringsystemen der Formel IV zählen IV-E, IV-G, IV-H, IV-J, IV-K, IV-L, IV-M, IV-T und IV-U.

[0071] In dem monozyklischen Pyrimidinringsystem der Formel IV gehören zu den bevorzugten  $R^x$ -Gruppen Wasserstoff, Amino, Nitro, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl oder t-Butyl. Zu den bevorzugten  $R^y$ -Gruppen gehören  $T-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylene ist und  $R^3$  -R,  $-N(R^4)_2$  oder -OR ist. Wenn  $R^3$ , -R oder -OR ist, ist ein bevorzugtes R, eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus  $C_{1-6}$  aliphatisch, Phenyl oder einem 5-6gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclring. Beispiele für bevorzugte  $R^y$ -Gruppen schließen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl wie Phenyl, Methoxyphenyl, Trimethoxyphenyl oder halosubstituiertes Phenyl und Methoxymethyl ein.

**[0072]** In dem bicyklischen Pyrimidinringsystem der Formel IV kann der Ring, der gebildet wird, wenn  $R^x$  und  $R^y$  zusammengefasst werden, substituiert oder unsubstituiert sein. Geeignete Substituenten schließen -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> ein, wobei R und R<sup>4</sup> so sind wie oben für die Verbindungen der Formel IV definiert. Bevorzugte R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ringsubstituenten schließen -Halo, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN oder -n(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> ein, wobei R eine substituierte oder unsubstituierte C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe ist.

**[0073]** Die Gruppen R<sup>2</sup> und R<sup>2#</sup> der Formel IV können zusammengefasst werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyklisches Ringsystem bereitgestellt wird, welches einen Pyrazolring enthält. Zu den bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocycloring. Diese sind in der folgenden Verbindungen der Formel IV, die ein pyrazolenthaltendes bicyklisches Ringsystem aufweisen, beispielhaft dargestellt.



**[0074]** Zu den bevorzugten Substituenten auf dem R<sup>2</sup>/R<sup>2#</sup> kondensierten Ring von Formel IV zählen eines oder mehrere der Folgenden: -Halo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>Alkyl, -C<sub>1-4</sub>Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> und -CO(C<sub>1-4</sub>Alkyl), wobei das (C<sub>1-4</sub>Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die (C<sub>1-4</sub>Alkyl)-Gruppe Methyl.

**[0075]** Wenn das Pyrazolringsystem der Formel IV monozyklisch ist, zählen zu den bevorzugten R<sup>2</sup>-Gruppen Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl oder eine Gruppe C<sub>1-6</sub> aliphatisch. Beispiele für solche bevorzugten R<sup>2</sup>-Gruppen schließen Methyl, t-Butyl, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, Cyclopropyl, Furanyl, Thienyl und Phenyl ein. Eine bevorzugte R<sup>2</sup>-Gruppe ist Wasserstoff.

**[0076]** Bevorzugte Verbindungen der Formel IV weisen eines oder mehrere und bevorzugter alle der Merkmale auf, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Folgenden besteht:

- Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, ausgewählt aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring;
- R<sup>x</sup> ist Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub> aliphatisch und R<sup>y</sup> ist T-R<sup>3</sup> oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> werden mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten 5–7gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 1–2 Ringheteroatomen zu bilden; und
- R<sup>2</sup> ist Wasserstoff und Methyl und R<sup>2#</sup> ist T-W-R<sup>6</sup> oder R, wobei W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O- oder -CON(R<sup>6</sup>) ist und R ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C<sub>1-6</sub> aliphatisch oder Phenyl oder R<sup>2</sup> und R<sup>2#</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen substituierten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

**[0077]** Bevorzugtere Verbindungen der Formel IV weisen eines oder mehrere und bevorzugter alle der Merkmale auf, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Folgendem besteht:

- Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, ausgewählt aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-Indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring;
- R<sup>x</sup> ist Wasserstoff oder Methyl und R<sup>y</sup> ist -R, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder -OR oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> werden mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen 5–7gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden.

sättigten Ring mit 1-2 Ringstickstoffen zu bilden, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert wird durch -R, Halo, Oxo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>; und  
 (c) jedes R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Halo, Oxo, CN, NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -SR, -OR, -C(O)R oder einer substituierten oder unsubstituierten Gruppe ausgewählt aus einen 5–6gliedrigen Heterocycl, C<sub>6-1</sub>Aryl oder C<sub>1-6</sub> aliphatisch.

**[0078]** Noch bevorzugtere Verbindungen der Formel IV weisen eines oder mehrere und bevorzugter alle der Merkmale auf, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Folgendem besteht:

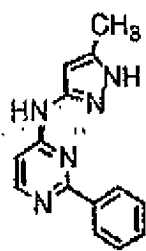
(a) R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> werden mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen 6-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 1-2 Ringstickstoffen zu bilden, gegebenenfalls substituiert durch Halo, CN, Oxo, C<sub>1-6</sub>Alkyl, C<sub>1-6</sub>Alkoxy, (C<sub>1-6</sub>Alkyl)carbonyl, (C<sub>1-6</sub>Alkyl)sulfonyl, Mono- oder Dialkylamino, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy oder 5–6gliedriges Heteroaryl;

(b) jedes R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -Halo, -CN, -Oxo, -SR, -OR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R oder einer substituierten oder unsubstituierten Gruppe ausgewählt aus 5–6gliedrigem Heterocycl, C<sub>6-10</sub>Aryl oder C<sub>1-6</sub> aliphatisch; und

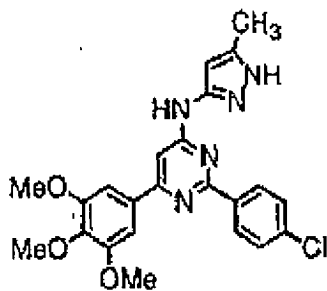
(c) R<sup>2'</sup> ist Wasserstoff und R<sup>2</sup> ist T-W-R<sup>6</sup> oder R, wobei W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO- oder -CON(R<sup>6</sup>) ist und R ist eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C<sub>1-6</sub> aliphatisch oder Phenyl oder R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden, gegebenenfalls substituiert durch -Halo, Oxo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>Alkyl, -C<sub>1-4</sub>Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub>Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1-4</sub>Alkyl), wobei das (C<sub>1-4</sub>Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist.

**[0079]** Repräsentative Verbindungen der Formel IV sind in Tabelle 3 unten dargelegt.

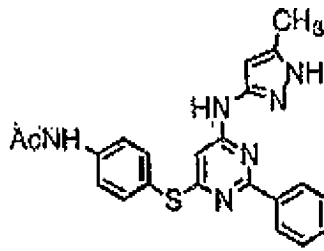
Tabelle 3



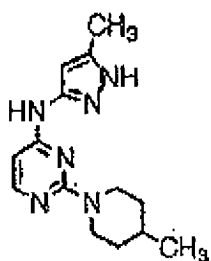
IV-1



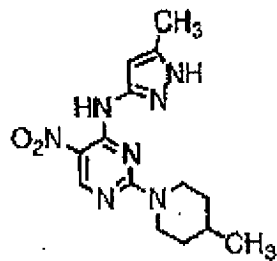
IV-2



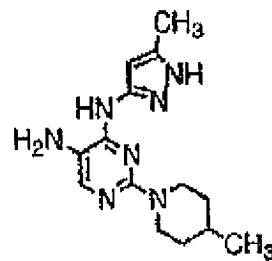
IV-3



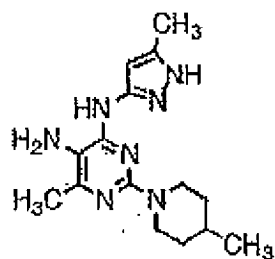
IV-4



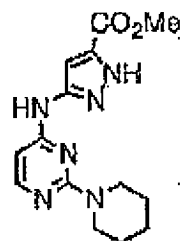
IV-5



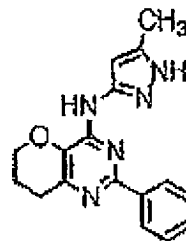
IV-6



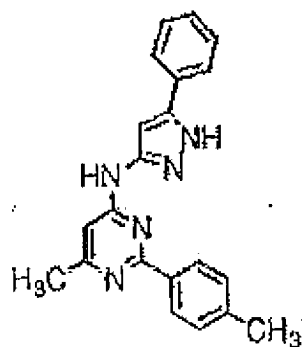
IV-7



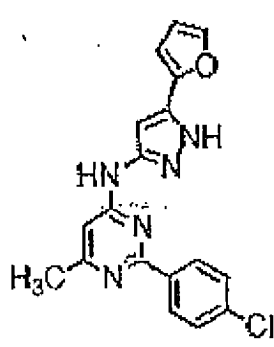
IV-8



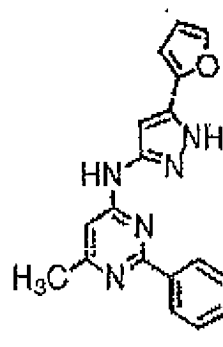
IV-9



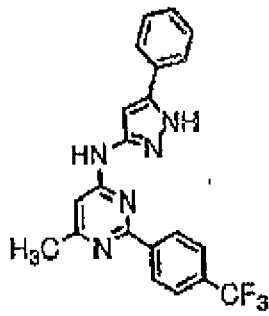
IV-10



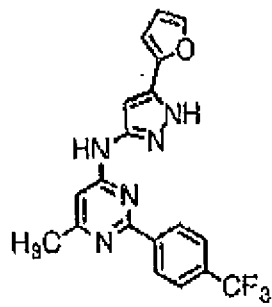
IV-11



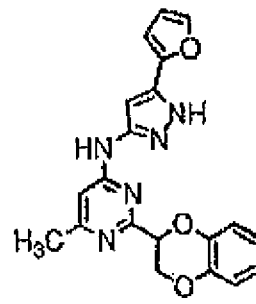
IV-12



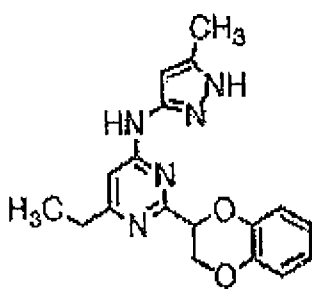
IV-13



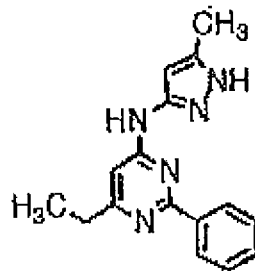
IV-14



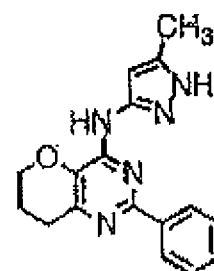
IV-15



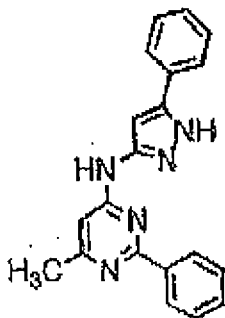
IV-16



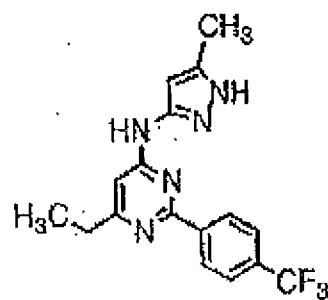
IV-17



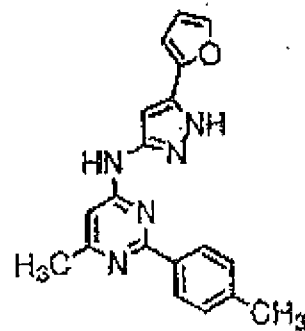
IV-18



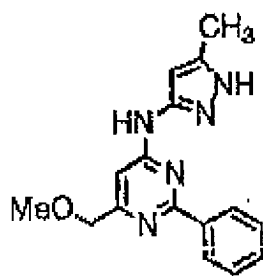
IV-19



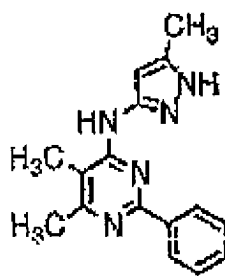
IV-20



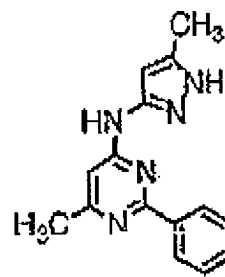
IV-21



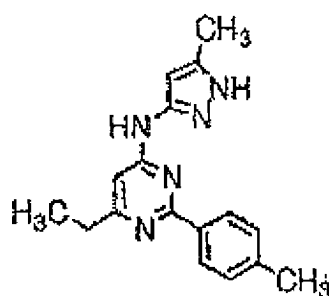
IV-22



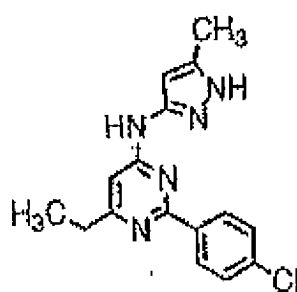
IV-23



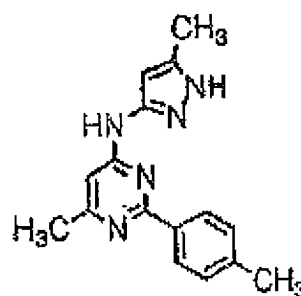
IV-24



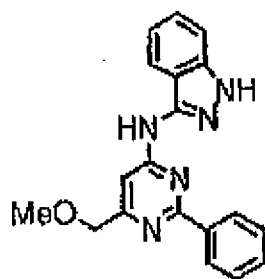
IV-25



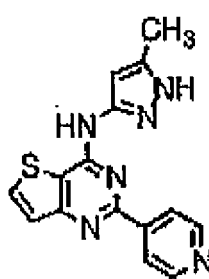
IV-26



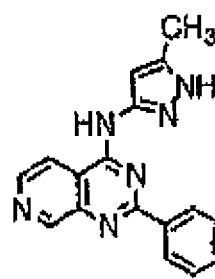
IV-27



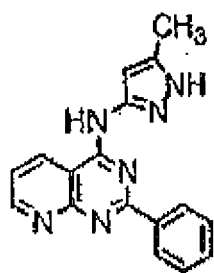
IV-28



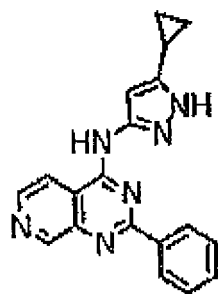
IV-29



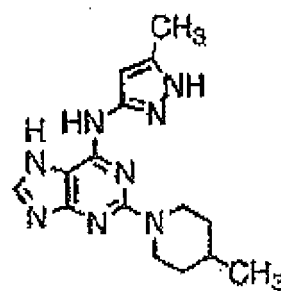
IV-30



IV-31



IV-32



IV-33

[0080] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung bereit, welche eine Verbindung der Formel IV und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist, unter der Bedin-

gung, dass die Verbindung der Formel IV nicht 2-(3,5-Dipropyl-4-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-6-methyl-4(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)aminopyrimidin in Ethanol ist.

**[0081]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zum Hemmen von GSK-3-Aktivität bei einem Patienten, welches die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, an einen Patienten aufweist.

**[0082]** Ein weiterer Aspekt, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die durch Behandlung mit einem GSK-3-Inhibitor abgeschwächt wird, wobei das Verfahren den Schritt der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, aufweist, an einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt.

**[0083]** Ein weiterer Aspekt, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zur Verstärkung der Glycogensynthese und/oder Senkung des Blutglucosespiegels bei einem Patienten, der dies benötigt, wobei das Verfahren das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, an den Patienten aufweist. Dieses Verfahren ist insbesondere für Diabetes-Patienten nützlich.

**[0084]** Ein weiterer Aspekt, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zum Hemmen der Produktion von hyperphosphoryliertem Tau-Protein bei einem Patienten, der dies benötigt, wobei das Verfahren das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, an den Patienten aufweist. Dieses Verfahren ist insbesondere für das Anhalten oder Verlangsamen des Fortschreitens der Alzheimer-Krankheit nützlich.

**[0085]** Ein weiterer Aspekt, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zum Hemmen der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin bei einem Patienten, der dies benötigt, wobei das Verfahren das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, an den Patienten aufweist. Dieses Verfahren ist insbesondere für die Behandlung von Schizophrenie nützlich.

**[0086]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zum Hemmen der Aurora-Aktivität bei einem Patienten, wobei das Verfahren das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, an den Patienten aufweist.

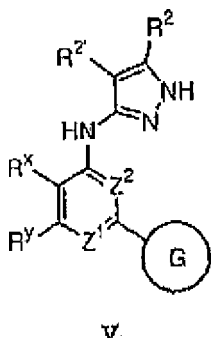
**[0087]** Ein weiterer Aspekt, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zur Behandlung einer Krankheit, die durch eine Behandlung mit einem Aurora-Inhibitor abgeschwächt wird, wobei das Verfahren den Schritt der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, an einen Patienten, der dies benötigt, aufweist. Dieses Verfahren ist insbesondere für das Behandeln von Krebs, beispielsweise Dickdarmkrebs, Eierstockkrebs und Brustkrebs, nützlich.

**[0088]** Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zum Hemmen von CDK-2-Aktivität bei einem Patienten, wobei das Verfahren das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, an den Patienten aufweist.

**[0089]** Ein weiterer Aspekt, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft ein Verfahren zur Behandlung einer Krankheit, die durch Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor abgeschwächt wird, wobei das Verfahren den Schritt der Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel IV enthält, an einen Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, aufweist. Dieses Verfahren ist insbesondere nützlich bei der Behandlung von Krebs, Alzheimer-Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Cytomegalovirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Alopecia und Autoimmunerkrankungen, beispielsweise rheumatoide Arthritis. Ein weiteres Verfahren, wie in den Ansprüchen definiert, betrifft das Hemmen von GSK-3-, Aurora- oder CDK-2-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Kontaktieren der biologischen Probe mit dem GSK-3- oder Aurora-Inhibitor der Formel IV oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon in einer Menge aufweist, welche bei der Hemmung von GSK-3, Aurora oder CDK-2 wirksam ist.

**[0090]** Jedes der zuvor genannten Verfahren, das auf die Hemmung von GSK-3, Aurora oder CDK-2 oder die Behandlung einer dadurch abgeschwächten Krankheit abzielt, wird vorzugsweise mit einer bevorzugten Verbindung der Formel IV ausgeführt, so wie oben beschrieben.

**[0091]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel V:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

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

G ist Ring C oder Ring D.

**[0092]** Ring C ist ausgewählt aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei vorerwähnter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, eine beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert wird;

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6gliedrigen Heteroarylring, 5–6gliedrigen Heterocyclylring oder der aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, wobei besagte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert werden, die unabhängig von Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die besagte aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert wird oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind unabhängig aus T-R<sup>3</sup> ausgewählt, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind und einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern bilden, der 0–3 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am besagten kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert wird, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch R<sub>x</sub> und R<sub>y</sub>, durch R<sup>4</sup> substituiert wird;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind und einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen bilden, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> durch Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup> substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem besagten Ring, gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

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

phatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

jedes R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{1-16}$  Aryl, einen Heteroaryling mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen gewählt ist;

jedes  $R^4$  unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt ist oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff zusammengeführt werden um einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryling zu bilden;

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

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

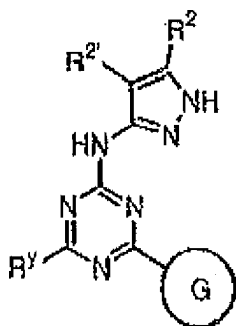
jedes  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe, oder zwei  $R^6$ -Gruppen die am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst werden um einen Heterocycl- oder Heteroaryling mit 5–6 Gliedern zu bilden;

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

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

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

**[0093]** Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VI:



VI

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einen 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei vorerwählter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus  $-R^1$ , eine beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch  $-R^5$  ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder  $-R^8$  substituiert wird;

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jeden beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder  $-R^5$  und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

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

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

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

$R^2$  und  $R^2$  unabhängig ausgewählt sind aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  oder  $R^2$  und  $R^2$  mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind um einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff auf dem besagten kondensierten Ring, gebildet durch  $R^2$  und  $R^2$ , durch Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $-V-R^6$  substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem besagten Ring, gebildet durch  $R^2$  und  $R^2$ , durch  $R^4$  substituiert ist;

$R^3$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, ausgewählt aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{3-10}$  Carbocyclyl,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einen Heterocyclylring mit 5–10 Ringatomen;

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

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

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

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

$-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  oder

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

$-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $C(R^6)N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,

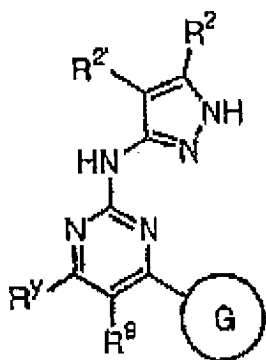
$-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  oder  $-CON(R^6)-$ ;

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

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

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

**[0094]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VII:



VII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einen 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei vorerwähnter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R¹, eine beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R⁵ ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der besagte kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R⁵ substituiert wird;

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R⁵ und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R⁴ substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R⁵ ein Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R¹ aus -Halo, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, Phenyl, 5–6gliedrigem Heteroarylring, 5–6gliedrigem Heterocyclylring oder der aliphatischen C₁₋₆-Gruppe ausgewählt ist, wobei vorerwähnte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert werden, die unabhängig von Halo, Oxo oder -R⁸ ausgewählt sind, wobei die aliphatische C₁₋₆-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert wird oder R¹ und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;

R ist Wasserstoff oder T-R³;

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

R² und R² unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R⁶ oder R² und R² mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind um einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch R² und R², durch Halo, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶ substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch R² und R², durch R⁴ substituiert ist;

R³ eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, ausgewählt aus C₃₋₁₀Carbocyclyl, C₆₋₁₀Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclylring mit 5–10 Ringatomen;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus C₁₋₆ aliphatisch, C₆₋₁₀Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclylring mit 5–10 Ringatomen gewählt ist;

jedes R⁴ unabhängig aus der Gruppe -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiert C₁₋₆ aliphatisch), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷ ausgewählt ist oder zwei R⁴ am selben Stickstoff zusammengeführt werden um einen 5–8gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁵ unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiert C₁₋₆ aliphatisch), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂ oder R⁵ und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;

V ist -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-,

-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-,

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

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

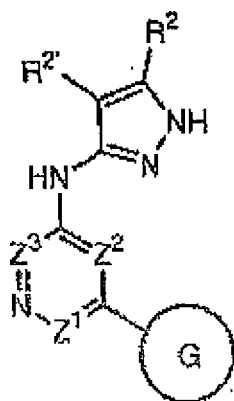
jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst werden um einen Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern zu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

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

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

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

**[0095]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VIII:



VIII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

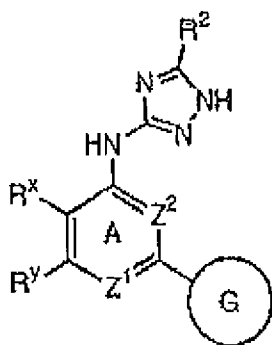
Z<sup>1</sup> N oder CR<sup>9</sup>, Z<sup>2</sup> N oder CH und Z<sup>3</sup> N oder CR<sup>x</sup> ist, vorausgesetzt, dass eines von Z<sup>1</sup> und Z<sup>3</sup> Stickstoff ist;  
 G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einer Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei vorerwähnter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, eine beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert wird;

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Halo, Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen

substituierbaren Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;  
 $R^1$  aus  $-\text{Halo}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{T-V-R}^6$ , Phenyl, 5–6gliedrigem Heteroarylring, 5–6gliedrigem Heterocyclring oder aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt ist, wobei vorerwähnte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert werden, die unabhängig von Halo, Oxo oder  $-R^8$  ausgewählt sind, wobei die aliphatische  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert wird oder  $R^1$  und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;  
 $R^y$   $\text{T-R}^3$  ist;  
T eine Valenzbindung, oder eine  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyliden-Kette ist;  
 $R^2$  und  $R^2$  unabhängig ausgewählt sind aus  $-\text{R}$ ,  $-\text{T-W-R}^6$  oder  $R^2$  und  $R^2$  mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt sind um einen kondensierten, 5–8gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen bilden, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei jeder substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch  $R^2$  und  $R^2$ , durch Halo, Oxo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{R}^7$  oder  $-\text{V-R}^6$  substituiert ist und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch  $R^2$  und  $R^2$ , durch  $R^4$  substituiert ist;  
 $R^3$  ausgewählt ist aus  $-\text{R}$ ,  $-\text{Halo}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C(=O)R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{COR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S(O)R}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{CON(R)}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^7)_2$ ,  $-\text{OC(O)R}$ ,  $-\text{N(R}^7)\text{COR}$ ,  $-\text{N(R}^7)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{N(R}^4)\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{C=NN(R}^4)_2$ ,  $-\text{C=N-OR}$ ,  $-\text{N(R}^7)\text{CON(R}^7)_2$ ,  $-\text{N(R}^7)\text{SO}_2\text{N(R}^7)_2$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  oder  $-\text{OC(=O)N(R}^7)_2$ ;  
jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die aus  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch,  $\text{C}_{6-10}$  Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einen Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen gewählt ist;  
jedes  $R^4$  unabhängig aus der Gruppe  $-\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{CON(R}^7)_2$  oder  $-\text{SO}_2\text{R}^7$  ausgewählt ist oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff zusammengeführt werden um einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;  
jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe  $-\text{R}$ , Halo,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C(=O)R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S(O)R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{CON(R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{OC(=O)R}$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{N(R}^4)\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{C=NN(R}^4)_2$ ,  $-\text{C=N-OR}$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{CON(R}^4)_2$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  oder  $-\text{OC(=O)N(R}^4)_2$  oder  $R^5$  und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;  
V ist  $-\text{O}$ -,  $-\text{S}$ -,  $-\text{SO}$ -,  $-\text{SO}_2$ -,  $-\text{N(R}^6)\text{SO}_2$ -,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{CO}$ -,  $-\text{SO}_2$ -,  $-\text{N(R}^6)\text{CO}$ -,  $-\text{N(R}^6)\text{C(O)O}$ -,  $-\text{N(R}^6)\text{CON(R}^6)$ -,  $-\text{N(R}^6)\text{SO}_2\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{N(R}^6)\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{C(O)N(R}^6)$ -,  $-\text{OC(O)N(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{O}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{S}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}_2$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}_2\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{C(O)}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{C(O)O}$ -,  $-\text{C(R}^6)=\text{NN(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)=\text{N-O}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{SO}_2\text{N(R}^6)$  oder  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{CON(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{S}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}_2$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{SO}_2\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{CO}$ -,  $-\text{CO}_2$ -,  $-\text{C(R}^6)\text{OC(O)}$ -,  $-\text{C(R}^6)\text{OC(O)N(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{CO}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{C(O)O}$ -,  $-\text{C(R}^6)=\text{NN(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)=\text{N-O}$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{SO}_2\text{N(R}^6)$ -,  $-\text{C(R}^6)_2\text{N(R}^6)\text{CON(R}^6)$  oder  $-\text{CON(R}^6)$ -,  
jedes  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-4}$ -Gruppe, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst werden um einen Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern zu bilden;  
jedes  $R^7$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoff zusammengefasst sind um einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroarylring zu bilden;  
jedes  $R^8$  unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-4}$ -Gruppe,  $-\text{OR}^6$ ,  $-\text{SR}^6$ ,  $-\text{COR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{N(R}^6)_2$ ,  $-\text{N(R}^6)\text{N(R}^6)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CON(R}^6)_2$  oder  $-\text{CO}_2\text{R}^6$ ; und  
 $R^9$  ausgewählt ist aus  $-\text{R}$ , Halo,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C(=O)R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S(O)R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{CON(R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{OC(=O)R}$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{N(R}^4)\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{C=NN(R}^4)_2$ ,  $-\text{C=N-OR}$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{CON(R}^4)_2$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$ ,  $-\text{N(R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  oder  $-\text{OC(=O)N(R}^4)_2$ .

**[0096]** Oben genannte Formel I-Verbindungen enthalten einen Pyrazolring, der die  $R^2$  und  $R^2$  Substituenten trägt. Bei ihrer Suche nach weiteren Inhibitoren der Proteinkinasen GSK und Aurora haben die Anmelder versucht, die Pyrazolreste der Formel I durch andere heteroaromatische Ringe zu ersetzen. Einer der effizienteren Pyrazolringsätze war ein Triazolring. Inhibitoren, die diesen Triazolring aufweisen, sind ansonsten ähnlich wie die Verbindungen der Formel I strukturiert und werden durch die allgemeine Formel IX dargestellt und sind kein Aspekt der vorliegenden Erfindung.



IX

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

Z<sup>1</sup> Stickstoff oder CR<sup>9</sup> und Z<sup>2</sup> Stickstoff oder CH ist, vorausgesetzt, dass mindestens eines von Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> Stickstoff ist;

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einen 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei vorerwähnter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, eine beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert wird;

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

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

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup> oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert wird, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert wird;

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

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

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

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

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

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;

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

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

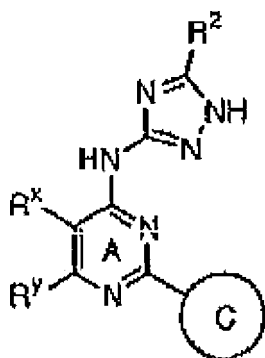
jedes R<sup>6</sup> unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst werden und einen Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern bilden;

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

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

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

**[0097]** Eine Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, ist besonders zur Behandlung von GSK3-ermittelten Erkrankungen nützlich und betrifft Verbindungen von Formel X, wobei Ring A ein Pyrimidinring ist:



X

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei vorerwähnter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, eine beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert wird;

R<sup>1</sup> aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6gliedrigem Heteroarylring, 5–6gliedrigem Heterocyclring oder der aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, wobei vorerwähnte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert werden, die unabhängig von Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert wird oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup> oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder

T-R<sup>3</sup> substituiert wird, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert wird;

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

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

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, Halo, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R,

-COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>,

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

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

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -ON<sub>2</sub>, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;

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

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder

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

-C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-,

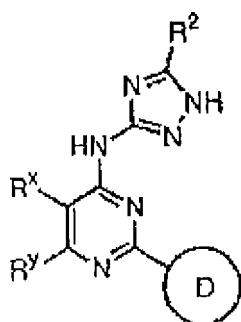
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)-;

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

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

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

**[0098]** Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen von Formel XI:



**XI**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

$R^x$  und  $R^y$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten Benzoring oder einen 5–8gliedrigen Carbocycloring zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch  $R^x$  und  $R^y$ , durch Oxo oder T- $R^3$  substituiert wird;

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

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

$R^3$  ausgewählt ist aus -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R,

-COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

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

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

jedes  $R^5$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>

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

-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder

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

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-,

-C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-,

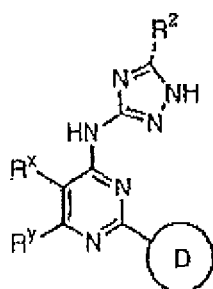
-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)-;

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

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

**[0099]** Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen von Formel XII:



XII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

$R^x$  und  $R^y$  unabhängig ausgewählt sind aus T- $R^3$  oder  $R^x$  und  $R^y$  mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T- $R^3$  substituiert wird, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf dem Ring durch  $R^4$  substituiert wird;

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

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

$R^3$  ausgewählt ist aus -R, Halo, =O, -OR, -C(=O)R, - $CO_2R$ ,

-COCOR, - $COCH_2COR$ , - $NO_2$ , -CN, -S(O)R, -S(O) $_2R$ , -SR, -N( $R^4$ ) $_2$ ,

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

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

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

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

V ist -O-, -S-, -SO-, - $SO_2$ -, -N( $R^6$ ) $SO_2$ -, - $SO_2N(R^6)$ -, -N( $R^6$ )-, -CO-, - $CO_2$ -, -N( $R^6$ )CO-, -N( $R^6$ )C(O)O-, -N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-,

-N( $R^6$ ) $SO_2N(R^6)$ -, -N( $R^6$ )N( $R^6$ )-, -C(O)N( $R^6$ )-, -OC(O)N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ ) $_2O$ -, -C( $R^6$ ) $_2S$ -, -C( $R^6$ ) $_2SO$ -, -C( $R^6$ ) $_2SO_2$ -,

-C( $R^6$ ) $_2SO_2N(R^6)$ -, -C( $R^6$ ) $_2N(R^6)$ -, -C( $R^6$ ) $_2N(R^6)C(O)$ -,

-C( $R^6$ ) $_2N(R^6)C(O)O$ -, -C( $R^6$ )=NN( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )=N-O-,

-C( $R^6$ ) $_2N(R^6)N(R^6)$ -, -C( $R^6$ ) $_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ - oder

-C( $R^6$ ) $_2N(R^6)CON(R^6)$ -;

W ist -C( $R^6$ ) $_2O$ -, -C( $R^6$ ) $_2S$ -, -C( $R^6$ ) $_2SO$ -, -C( $R^6$ ) $_2SO_2$ -,

-C( $R^6$ ) $_2SO_2N(R^6)$ -, -C( $R^6$ ) $_2N(R^6)$ -, -CO-, - $CO_2$ -, -C( $R^6$ )OC(O)-,

-C( $R^6$ )OC(O)N( $R^6$ )-, -C( $R^6$ ) $_2N(R^6)CO$ -, -C( $R^6$ ) $_2N(R^6)C(O)O$ -,

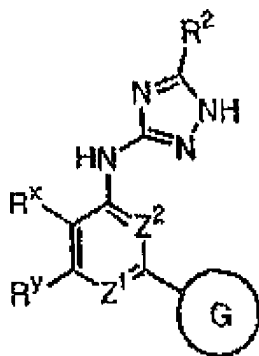
-C( $R^6$ )=NN( $R^6$ )-, -C( $R^6$ )=N-O-, -C( $R^6$ ) $_2N(R^6)N(R^6)$ -,

-C( $R^6$ ) $_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ -, -C( $R^6$ ) $_2N(R^6)CON(R^6)$ - oder -CON( $R^6$ )-;

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

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

**[0100]** Eine andere Ausführungsform, die kein Aspekt der vorliegenden Erfindung ist, betrifft Verbindungen von Formel XIII:



**XIII**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Derivat oder Pro-Arzneimittel davon, wobei:  $Z^1$  Stickstoff,  $CR^a$  oder CH und  $Z^2$  Stickstoff oder CH ist, vorausgesetzt, dass eines von  $Z^1$  und  $Z^2$  Stickstoff ist;

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder einem 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei vorerwähnter Ring C eine oder zwei Ortho-Substituenten aufweist, die unabhängig ausgewählt sind aus -R<sup>1</sup>, eine beliebige substituierbare Nicht-Ortho-Kohlenstoffposition auf Ring C unabhängig durch -R<sup>5</sup> ersetzt wird und zwei benachbarte Substituenten auf Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–6 Gliedern zu bilden, der 0–3 Heteroatome besitzt, die aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt werden, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> substituiert wird;

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Oxo oder -R<sup>5</sup> und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist;

R<sup>1</sup> aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, T-V-R<sup>6</sup>, Phenyl, 5–6gliedrigem Heteroarylring, 5–6gliedrigem Heterocyclylring oder der aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt ist, wobei vorerwähnte Phenyl-, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert werden, die unabhängig von Halo, Oxo oder -R<sup>8</sup> ausgewählt sind, wobei die aliphatische C<sub>1-6</sub>-Gruppe gegebenenfalls durch Halo, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert wird oder R<sup>1</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist; R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> unabhängig ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup> oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst werden, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen zu bilden, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff auf dem kondensierten Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch Oxo oder T-R<sup>3</sup> substituiert wird, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff auf den Ring, gebildet durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup>, durch R<sup>4</sup> substituiert wird;

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

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

R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R,

-COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,

-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

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

jedes R<sup>4</sup> unabhängig aus der Gruppe -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt ist Oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff zusammengeführt werden und einen 5–8gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring bilden;

jedes R<sup>5</sup> unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe -R, Halo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder R<sup>5</sup> und ein benachbarter Substituent zusammengefasst mit ihren dazwischen liegenden Atomen den vorerwähnten Ring bilden, der an Ring C fusioniert ist;

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

-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- oder

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

W ist -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-,

-C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-,

-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-,

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)- oder -CON(R<sup>6</sup>)-;

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

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

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

$R^a$  ausgewählt ist aus Halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,

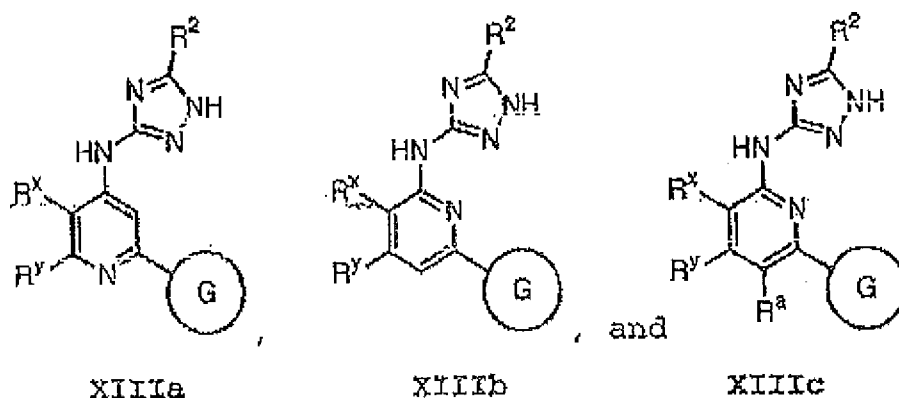
$-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,

$-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,

$-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,

$-OC(=O)N(R^4)_2$  oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, ausgewählt aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroarylring mit 5-10 Ringatomen oder einem Heterocyclusring mit 5-10 Ringatomen.

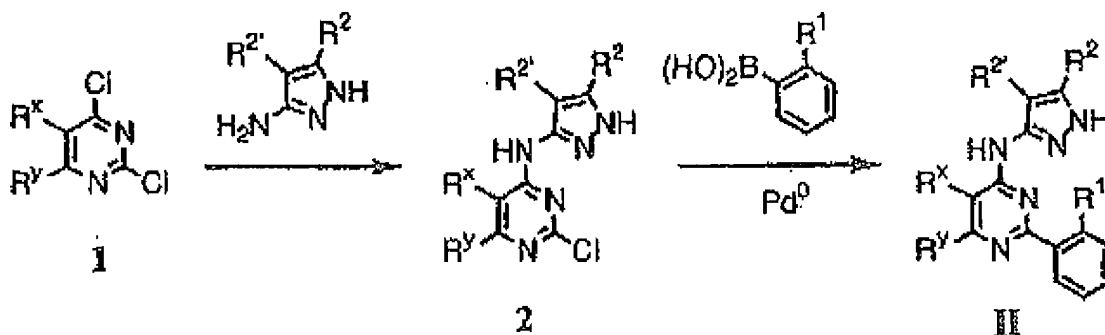
[0101] Verbindungen der Formel XIII können dargestellt werden, indem man  $Z^1$  und  $Z^2$  so wie unten gezeigt spezifiziert:



#### Allgemeine synthetische Verfahren

[0102] Die unten angeführten allgemeinen synthetischen Verfahren stellen eine Reihe von allgemeinen Reaktionswegen bereit, die zur Zubereitung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendet wurden. Die Verfahren A-F unten sind insbesondere zur Herstellung von Verbindungen der Formel II nützlich. In den meisten Fällen ist Ring C als ein Phenylring gezeichnet, der einen Ortho- $R^1$ -Substituenten trägt. Fachleuten wird jedoch klar sein, dass Verbindungen mit anderen Ring-C-Gruppen auf ähnliche Weise erhalten werden können. Verfahren, die zu den Verfahren A-F analog sind, sind auch zur Zubereitung anderer Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich. Die Verfahren F-I unten sind insbesondere bei der Zubereitung von Verbindungen der Formel III oder IV nützlich.

#### Verfahren A



[0103] Das Verfahren A ist eine allgemeine Route zur Zubereitung von Verbindungen, wobei Ring C ein Aryl- oder Heteroarylring ist. Die Zubereitung des Start-Dichloropyrimidin 1 kann auf eine Weise erfolgen, die jener ähnlich ist, die in Chem. Pharm. Bull., 30,9, 1982, 3121-3124 beschrieben wird. Das Chlor in Position 4 des Zwischenproduktes 1 kann durch ein Aminopyrazol oder Aminoindazol ersetzt werden, um das Zwischenprodukt 2 auf eine Weise bereitzustellen, die jener ähnlich ist, die in J. Med Chem., 38, 3547-3557 (1995) be-

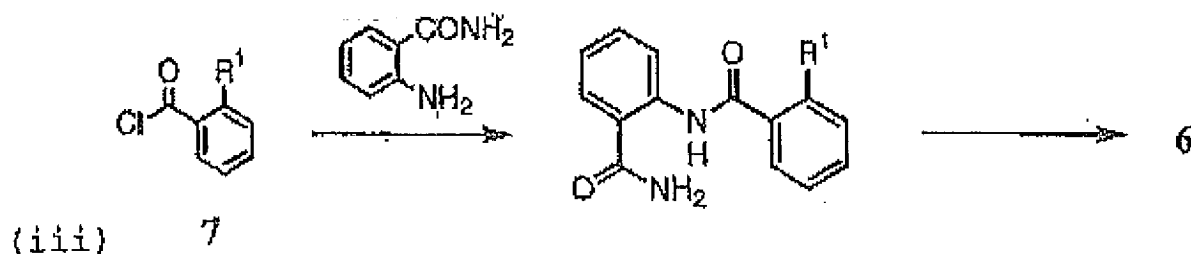
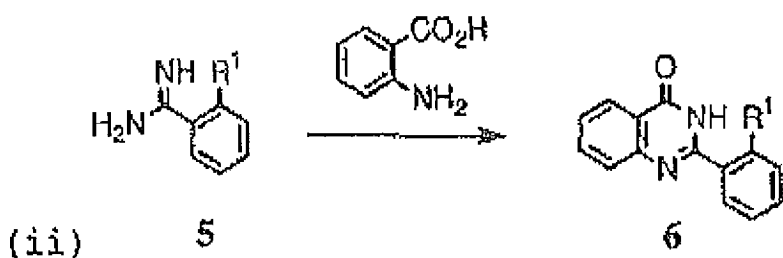
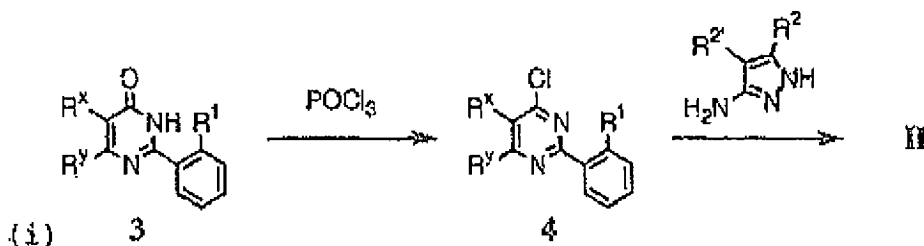
schrieben wird. Ring C wird danach unter Verwendung eines Boronesters unter Palladiumkatalyse eingeführt (siehe Tetrahedron, 48, 37, 1992, 8117–8126). Dieses Verfahren wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0104]** Eine Suspension von 1H-Chinazolin-2,4-dion (10,0 g, 61,7 mmol) in  $\text{POCl}_3$  (60 mL, 644 mmol) und N,N-Dimethylanilin (8 mL, 63,1 mmol) wird unter Rückfluss zwei Stunden lang erhitzt. Überschüssiges  $\text{OCl}_3$  wird unter Vakuum verdampft, der Rest wird in Eis geschüttet und das Präzipitat wird durch Filterung gesammelt. Das rohe feste 2,4-Dichlorchinazolin-Produkt kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

**[0105]** Einer Lösung von 2,4-Dichlorchinazolin (3,3 g, 16,6 mmol) in wasserfreiem Ethanol (150 mL) wird 5-Methyl-1H-Pyrazol-3-ylamin (3,2 g, 32,9 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird vier Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und das resultierende Präzipitat durch Filterung gesammelt, mit Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0106]** Einer Lösung von (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin (50 mg, 0,19 mmol) in DMF (1,0 mL) wird die gewünschte Arylboronsäure (0,38 mmol), 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,96 mmol) und Tri-t-butylphosphin (0,19 mmol) hinzugefügt. Unter Stickstoff wird  $\text{PdCl}_2$  (dppf) (0,011 mmol) in einer Portion hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird dann fünf bis zehn Stunden lang bei  $80^\circ\text{C}$  erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser (2 mL) geschüttet. Das resultierende Präzipitat wird durch Filterung gesammelt, mit Wasser gewaschen und durch HPLC gereinigt.

## Verfahren B



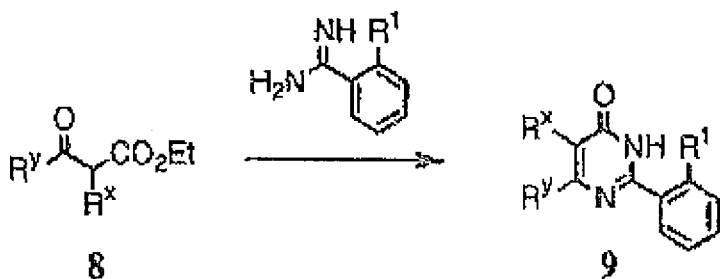
**[0107]** Die Verfahren B bis F beschreiben Wege, bei denen das Pyrazolringsystem eingeführt wird, nachdem der Ring C und die Pyrimidinringportion zuerst konstruiert wurden. Ein vielseitiges Zwischenprodukt ist das 4-Chlorpyrimidin 4, welches problemlos aus Pyrimidinon 3 erhalten wird, wie in Verfahren B(i) gezeigt. Diese Reaktionssequenz ist im Allgemeinen bei einer ganzen Reihe von Ring-C-Gruppen anwendbar, einschließlich aliphatische, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl. Siehe J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995).

**[0108]** Bei Chinazolineringsystemen (wo  $R^x$  und  $R^y$  zusammengefasst werden, um einen Benzoring zu bilden), kann das nützliche Zwischenprodukt 6 durch Kondensieren einer Anthranilsäure oder ihres Derivats mit einem Benzamidin erhalten werden, wie in Verfahren B(ii) gezeigt, oder durch Kondensieren eines Benzoylchlorids mit einem Anthranilamid, wie in Verfahren B(iii) gezeigt. Viele substituierte Anthranilsäure-, Anthranilamid-, Benzamidin- und Benzoylchlorid-Ausgangsmaterialien können durch bekannte Verfahren erhalten werden. Siehe Aust. J. Chem., 38, 467–474 und J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995). Das Verfahren B(iii) wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht. Einer Lösung Anthranilamid (33 mmol) in THF und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 70 mL) wird das gewünschte Benzoylchlorid (33 mmol) und Triethylamin (99 mmol) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Das Gemisch wird ungefähr 14 Stunden lang gerührt. Das resultierende Präzipitat wird durch Filterung gesammelt, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das rohe 2-Benzoylaminobenzamid kann direkt für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet werden.

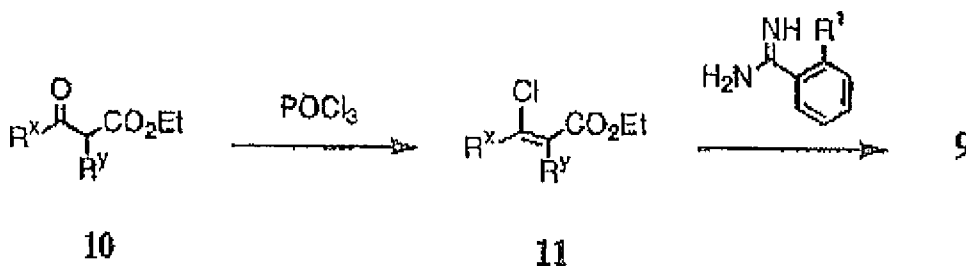
**[0109]** Einer Lösung des oben erwähnten Rohproduktes (13 mmol) in Ethanol (50 mL) wird NaOEt (26 mmol) bei Raumtemperatur beigelegt. Das Gemisch wird unter Rückfluss 48 bis 96 Stunden lang erhitzt. Das Lösemittel wird verdampft und der Rest unter Verwendung von konzentriertem HCl auf einen pH-Wert von 7 neutralisiert. Das Produkt wird danach durch Filterung gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um 2-Phenyl-3H-chinazolin-4-on bereitzustellen, das ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

**[0110]** Einer Suspension des oben genannten Produktes (12 mmol) in  $\text{POCl}_3$  (120 mmol) wird Tri-n-Propylamin (24 mmol) beigelegt. Das Gemisch wird unter Rückfluss eine Stunde lang erhitzt. Nach Entfernung von überschüssigem  $\text{POCl}_3$  durch Verdampfung wird der Rest in Ethylacetat aufgelöst und mit 1 N NaOH (zweimal) und Wasser (zweimal) gewaschen. Die organische Schicht wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösemittel wird unter Vakuum verdampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Eluieren mit 10% Ethylacetat in Hexanen) gereinigt, um 4-Chlor-2-arylchinazolin zu ergeben. Einer Lösung von 4-Chlor-2-arylchinazolin (0,16 mmol) in DMF (oder THF, Ethanol) (1 mL) wird das gewünschte Aminopyrazol oder Aminoindazol (0,32 mmol) beigelegt. Das Gemisch wird in DMF (oder THF unter Rückfluss) bei 100 bis 110°C 16 Stunden lang erhitzt (oder in Ethanol bei 130–160°C 16 Stunden lang) und danach in Wasser (2 mL) geschüttelt. Das Präzipitat wird durch Filterung gesammelt und durch HPLC gereinigt.

## Verfahren C



## Verfahren D(i)

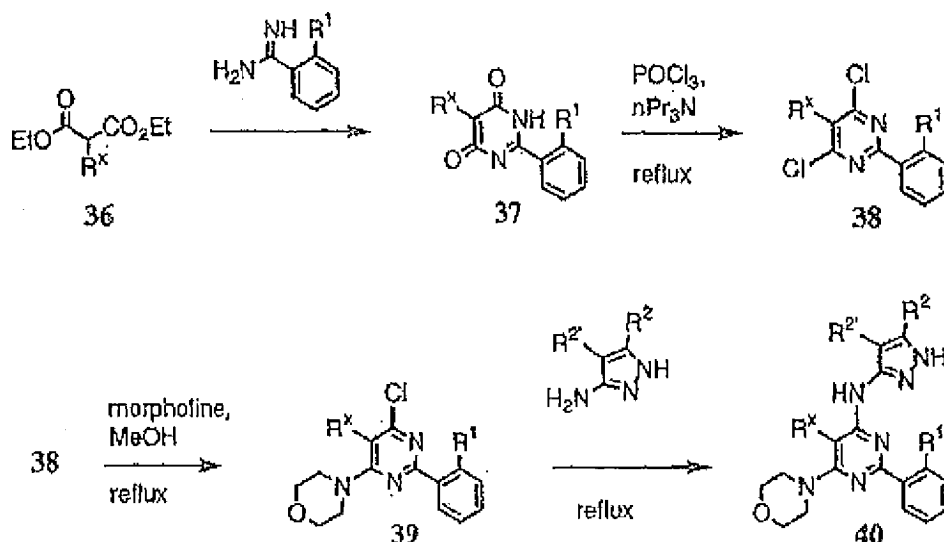


**[0111]** Die oben angeführten Verfahren C und D(i) verwenden  $\beta$ -Ketoester 8 bzw. 10 als Pyrimidinonvorläufer. Das Substitutionsmuster der  $R^x$ - und  $R^y$ -Gruppen auf dem Pyrimidinonring wird umgekehrt, wenn ein Chlorcrotonat 11 (Synth. Comm, (1986), 997–1002), anstatt des entsprechenden  $\beta$ -Ketoesters 10, mit dem gewünschten Benzamidin kondensiert wird. Diese Verfahren werden durch folgende allgemeine Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0112]** Einer Lösung eines  $\beta$ -Ketoesters (5,2 mmol) und Amidiniumchlorid (5,7 mmol) in Ethanol (5 mL) wird Natriumethoxid (7,8 mmol) beigelegt. Das Gemisch wird unter Rückfluss sieben bis vierzehn Stunden er-

hitzt. Nach dem Verdampfen wird der resultierende Rest in Wasser aufgelöst, mit konzentriertem HCl auf einen pH-Wert von 6 angesäuert und danach gefiltert, um ein festes Produkt 2-Aryl-3H-pyrimidin-4-on (Ertrag 75–87%) zu erhalten, das durch Flashsäulenchromatographie gereinigt werden kann, falls dies erforderlich sein sollte. Diesem Pyrimidinon (3,7 mmol) wird  $\text{POCl}_3$  (4 mL) und  $n\text{-Pr}_3\text{N}$  (1,4 mL) hinzugefügt. Das Gemisch wird unter Rückfluss eine Stunde lang erhitzt. Nach dem Verdampfen des überschüssigen  $\text{POCl}_3$  wird der Rest in Ethylacetat aufgelöst, mit 1 N NaOH-Lösung (dreimal) und  $\text{NaHCO}_3$  (einmal) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösemittel wird unter Vakuum entfernt und der Rest durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt, bei Eluieren mit 10% Ethylacetat in Hexanen, um 2-Aryl-4-Chlorpyrimidin als einen blassen gelben Sirup zu ergeben. Dieses Rohprodukt kann mit einem 3-Aminopyrazol oder 3-Aminoindazol, wie oben beschrieben, behandelt werden.

## Verfahren D(ii)

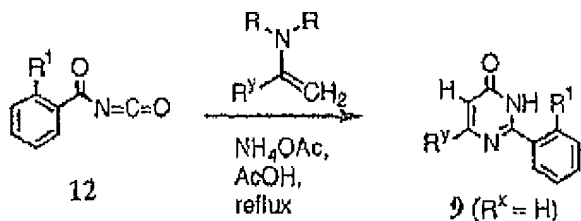


**[0113]** Das Verfahren D(ii) oben zeigt einen allgemeinen Weg für die Zubereitung der vorliegenden Verbindungen, wie Verbindung 40, wobei  $\text{R}^y \text{N}(\text{R}^4)_2$  ist. Siehe *II Farmaco*, 52 (1), 61–65 (1997). Die Verschiebung der 6-Chlorgruppe wird hier unter Verwendung von Morpholin beispielhaft dargestellt. Dieses Verfahren wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0114]** Einer Lösung von 2-Methylmalonsäurediethylester (5 mmol) und Natriumethoxid (15 mmol) wird das geeignete Amidinsalz (5 mmol) in Ethanol (10 mL) beigemischt und die Reaktion bei Rückfluss zwei bis 24 Stunden erhitzt. Der Rest wird in Wasser aufgelöst und mit 2 N HCl gesäuert. Das resultierende Präzipitat wird abfiltriert und durch Flash-Chromatographie (Ertrag 5–35%) weiter gereinigt, um das Pyrimidinedion 37 zu ergeben. Zu 37 (1,6 mmol) wird  $\text{POCl}_3$  (32 mmol) und Tri-*n*-Propylamin (6,4 mmol) hinzugefügt und die Reaktion eine Stunde lang einen Rückfluss unterzogen. Nach dem Verdampfen des überschüssigen  $\text{POCl}_3$  wird der Rest in Ethylacetat aufgelöst, mit 1 N NaOH basisch gemacht, getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Verbindungen werden getrocknet (Natriumsulfat) und verdampft. Eine Reinigung durch Flash-Chromatographie stellt das Dichlorpyrimidin (38) als ein gelbes Öl mit 23% Ertrag bereit. Eine Lösung von 38 (0,33 mmol) in Methanol (5 mL) wird mit einem Amin behandelt, hier unter Verwendung von Morpholine (0,64 mmol) exemplarisch dargestellt, und eine Stunde lang einem Rückfluss unterzogen. Nach dem Verdampfen des Lösemittels wird der Rest durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das Monochlorpyrimidin 39 als farbloses Öl mit 75% Ertrag bereitzustellen.

**[0115]** Das Monochlorpyrimidin, 39, (0,19 mmol) kann mit einer 3-Aminopyrazol- oder 3-Aminoindazolverbindung in einer Weise behandelt werden, die im Wesentlichen den für Verfahren A und B beschriebenen Weisen ähnelt.

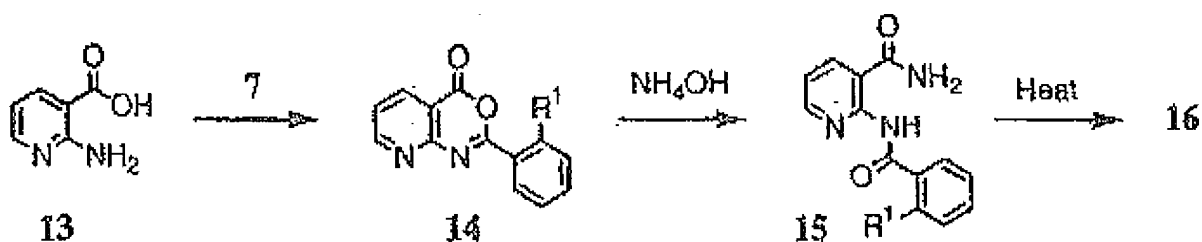
## Verfahren E



**[0116]** Wie durch Verfahren E dargestellt, kann ein Acylisocyanat 12 mit einem Enamin kondensiert werden, um Pyrimidinon 9 zu ergeben (J. Org. Chem. (1993), 58, 414–418; J. Med. Chem., (1992), 35, 1515–1520; J. Org. Chem., 91967, 32, 313–214). Dieses Verfahren wird durch folgende allgemeine Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0117]** Das Enamin wird gemäß W. White, et al., J. Org. Chem. (1967), 32, 213–214 hergestellt. Das Acylisocyanat wird gemäß G. Bradley, et al., J. Med. Chem. (1992), 35, 1515–1520 hergestellt. Die Kopplungsreaktion folgt danach der Vorgangsweise von S. Kawamura, et al., J. Org. Chem., (1993), 58, 414–418. Dem Enamin (10 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) bei 0°C wird unter Stickstoff tropfenweise über einen Zeitraum von fünf Minuten eine Lösung von Acylisocyanat (10 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) beigelegt. Nach einer halben Stunde Rühren wird Essigsäure (30 mL) hinzugefügt, gefolgt von Ammoniumacetat (50 mmol). Das Gemisch wird zwei Stunden lang einem Rückfluss mit kontinuierlicher Entfernung von Tetrahydrofuran unterzogen. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur gekühlt und in Wasser (100 mL) geschüttelt. Das Präzipitat wird gefiltert, mit Wasser und Ether gewaschen und getrocknet, um das 2-Aryl-3H-pyrimidin-4-on zu ergeben.

## Verfahren F



**[0118]** Das Verfahren F zeigt eine allgemeine Route für die Zubereitung der vorliegenden Verbindungen, wobei R und R' zusammengefasst werden, um einen 5–8gliedrigen teilweise ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten Ring mit 1–3 Heteroatomen zu bilden. Die Kondensation einer 2-Aminocarbonsäure, wie 2-Aminonikotinsäure 13, und eines Säurechlorids 7 stellt ein Oxazinon 14 bereit. Die Behandlung von 14 mit Aminonihydroxid wird das Benzamid 15 bereitstellen, das zu einem 2-(substituiert)-Pyrido[2,3-d][1,3]pyrimidin-4-on 16 cyclisiert werden kann. Dieses Verfahren wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0119]** 2-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (4,2 ml, 29,2 mmol) wird tropfenweise einer Lösung von 2-Aminonikotinsäure (2,04 g, 14,76 mmol) in 20 ml Pyridin beigelegt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten lang bei 158°C erhitzt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wird in 200 ml Wasser geschüttelt, und ein Öl bildet sich, das sich bei Rühren verfestigt. Der Feststoff wird durch Vakuumfiltration gesammelt und mit Wasser und Diethylether gewaschen. Das Produkt wird getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylphenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (2,56 g, 60% Ausbeute) zu ergeben, das im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

**[0120]** 2-(2-Trifluormethylphenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (2,51 g) wird in 30% Ammoniumhydroxid (25 ml) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Präzipitat wird gefiltert und mit Wasser und Diethylether gespült. Das Präzipitat wird unter Vakuum über Nacht bei 50°C getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylbenzoylamino)-nikotinamid (850 mg, 33% Ausbeute) zu ergeben. 2-(2-Trifluormethylbenzoylamino)-nikotinamid (800 mg, 2,6 mmol) wird in 10 ml Ethanol aufgelöst. Kaliummethoxid (435 mg, 5,2 mmol) werden zur Lösung hinzugefügt, welche erhitzt wird, um 16 Stunden einen Rückfluss unterzogen zu werden. Das Reaktionsgemisch wird in vacuo verdampft, um einen gummiartigen Rest zu ergeben, der in Wasser aufgelöst und mit 10% Natriumhydrogensulfat auf einen pH-Wert von 7 gesäuert wird. Das resultierende Präzipitat wird gefiltert und unter Vakuum bei 50°C getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylphenyl)-3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-on zu ergeben.

## Verfahren G

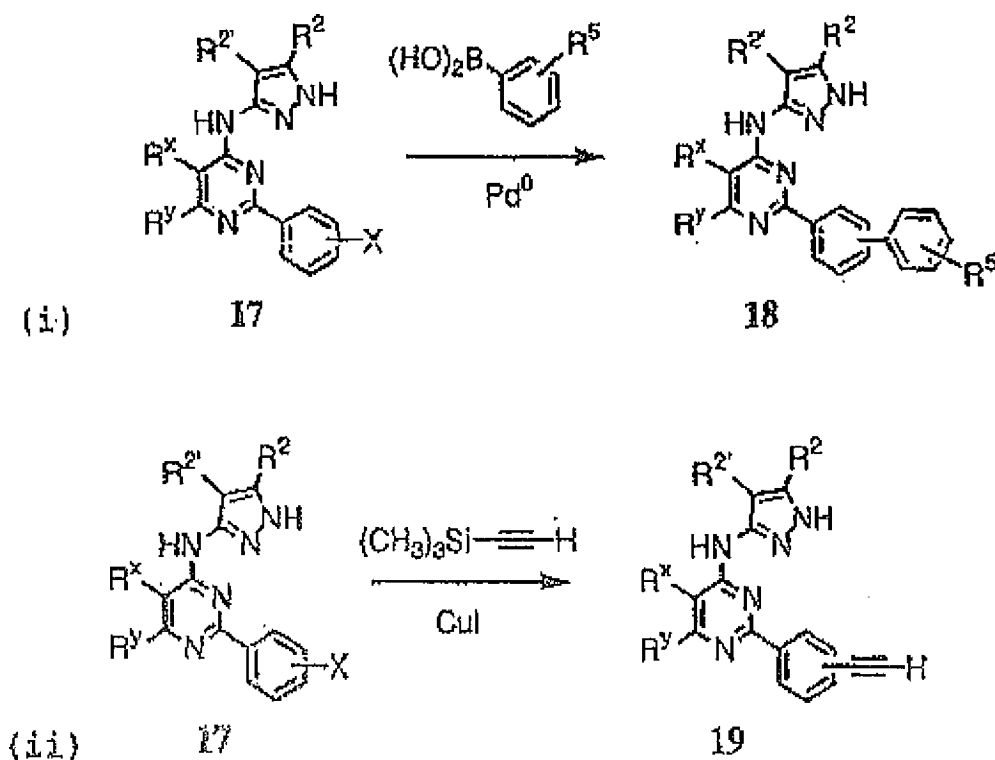
**[0121]** Das Verfahren G ist zu Verfahren B(i) oben analog. Dieses Verfahren wird durch folgende allgemeine Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0122]** 2-(3,4-Dichlorphenyl)-3H-chinazolin-4-on (1 g, 3,43 mmol) wird in Phosphoroxychlorid (4 mL) suspendiert, wobei das Reaktionsgemisch drei Stunden lang bei 110°C gerührt wurde. Die Lösemittel wurden danach verdampft und der Rest wird sorgfältig mit einer eiskalten wässrigen gesättigten Lösung von NaHCO<sub>3</sub> behandelt. Der Feststoff wird durch Filterung gesammelt und mit Ether gewaschen, um 4-Chlor-2-(3,5-Dichlorphenyl)-chinazolin als einen weißen Feststoff (993 eng, 93%) zu ergeben.

**[0123]** 4-Chlor-2-(3,5-Dichlorphenyl)-chinazolin (400 mg, 1,29 mmol) in THF (30 mL) werden 3-Amino-5-methylpyrazol (396 mg, 2,58 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 65°C erhitzt. Die Lösemittel werden danach verdampft und der Rest mit Ethylacetat zerrieben, gefiltert und mit einer Mindestmenge an Ethanol gewaschen, um [2-(3,4-Dichlorphenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als einen weißen Feststoff (311 mg, 65%) zu ergeben: mp 274°C; <sup>1</sup>H 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 (Feststoff) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0124]** Das THF-Lösemittel, das im vorhergehenden Schritt verwendet wird, kann durch andere organische Lösemittel, wie Ethanol, N,N-Dimethylformamid oder Dioxan, ersetzt werden.

## Verfahren H



**[0125]** Das Verfahren H zeigt Wege, bei denen eine Ring-D-Arylgruppe, die ein Halogen trägt (X ist Br oder I), in andere Verbindungen der Formel III umgewandelt werden kann. Das Verfahren H(i) zeigt eine Phenylboronsäure, die an Ring D koppelt, um eine Verbindung 18 zu ergeben, und Verfahren H(ii) zeigt ein Acetylen, das koppelt, um die Verbindung 19 zu ergeben. Der Substituent X in der Verbindung 17 kann Brom oder Iod sein. Diese Verfahren werden durch folgende Vorgangsweisen veranschaulicht.

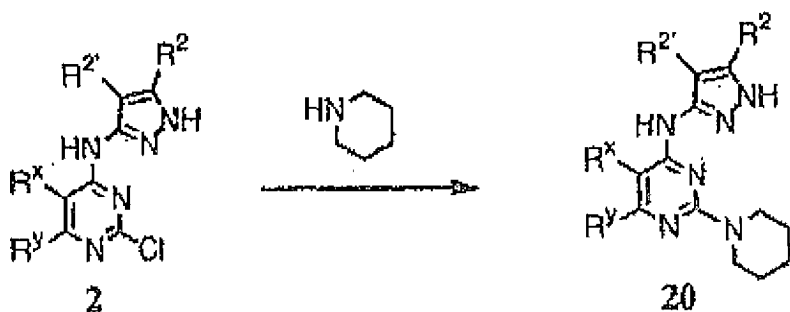
**[0126]** Verfahren H(i): Einem Gemisch von [2-(4-Bromophenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (196 mg, 0,51 mmol) und Phenylboronsäure (75 mg, 0,62 mmol) in THF/Wasser (1/1, 4 mL) werden Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (219 mg, 2,06 mmol), Triphenylphosphin (9 mg, 1/15 mol%) und Palladiumacetat (1 mg, 1/135 mol%) hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei 80°C erhitzt, die Lösemittel werden verdampft und der Rest durch Flash-Chromatographie gereinigt (Gradient von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), um (2-Biphenyl-4-yl)chinazolin-4-yl]-(5-

methyl-2H-pyrazol-3-yl)amin als einen gelben Feststoff zu ergeben (99 mg, 51 %):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2,37 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,39-7,57 (4H, m), 7,73-7,87 (6H, m), 8,57 (2H, d), 8,67 (1H, d), 10,42 (1H, s), 12,27 (1H, s); MS 378,2 (M+H) $^+$ .

**[0127]** Verfahren H(ii). Einem Gemisch von [2-(4-Bromphenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (114 mg, 0,3 mmol) und Trimethylsilylacetylen (147 mg, 1,5 mmol) in DMF (2 mL) werden CuI (1,1 mg, 1/50 mol%), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,2 mg, 1/50 mol%) und Triethylamin (121 mg, 0,36 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wird über Nacht bei 120°C erhitzt und das Lösemittel verdampft. Der Rest wird in Ethylacetat zerrieben und das Präzipitat durch Filterung gesammelt.

**[0128]** Dem oben angerührten Präzipitat, das in THF (3 mL) suspendiert ist, wird Tetrabutylammoniumfluorid (1M in THF, 1,1 eq) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel verdampft. Der Rest wird durch Flash-Chromatographie (Gradient von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) gereinigt, um [2-(4-Ethynylphenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als einen weißen Feststoff (68 mg, 70%) zu erhalten:  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2,34 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,65 (2H, d), 7,84 (2H, m), 8,47 (2H, d), 8,65 (1H, d), 10,43 (1H, s), 12,24 (1H, s); MS 326,1 (M+H) $^+$ .

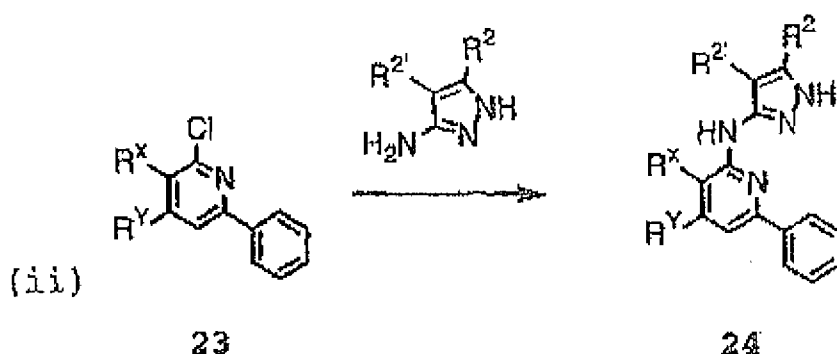
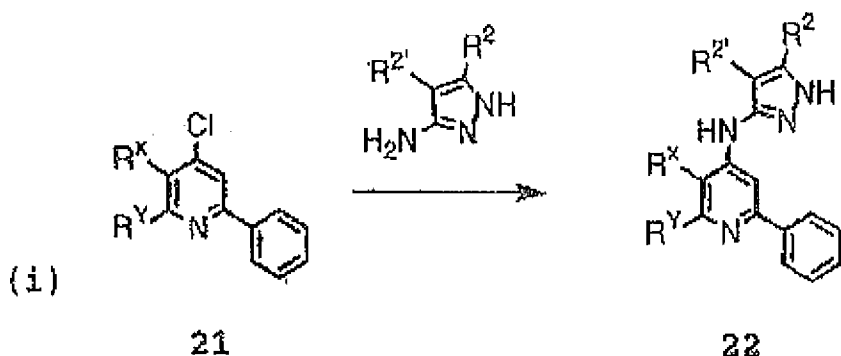
## Verfahren I



**[0129]** Das Verfahren I oben zeigt einen allgemeinen Weg für die Zubereitung der vorliegenden Verbindungen, wobei Ring D ein Heteroaryl- oder Heterocyclring ist, der direkt an die Pyrimidin-2-Position über ein Stickstoffatom geheftet ist. Die Verschiebung der 2-Chlor-Gruppe, beispielhaft hier unter Verwendung von Piperidin dargestellt, kann in einer Weise durchgeführt werden, die jener ähnlich ist, die in J. Med. Chem., 38, 2763–2773 (1995) und J. Chem. Soc., 1766–1771 (1948) beschrieben wird. Dieses Verfahren wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0130]** Einer Lösung von (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(1H-indazol-3-yl)-amin (1 Äquivalent, 0,1–0,2 mmol) in N,N-Dimethylacetamid (1 ml) wird das gewünschte Amin (3 Äquivalente) hinzugefügt. Das resultierende Gemisch wird sechs Stunden lang bei 100°C gehalten und danach durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

## Verfahren J



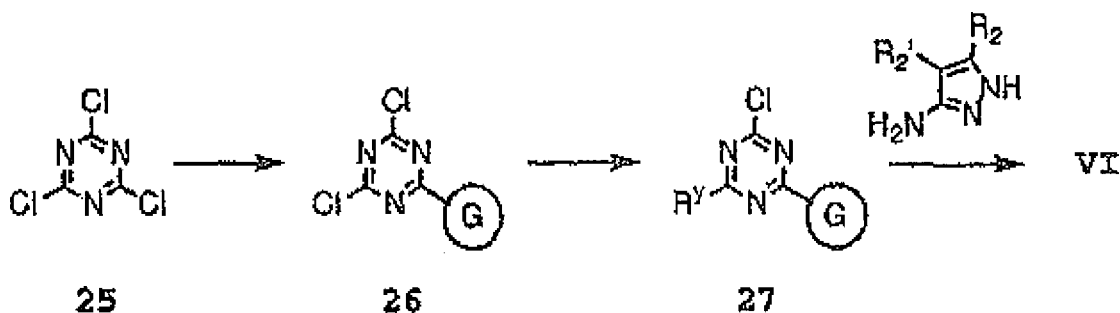
**[0131]** Das oben dargestellte Verfahren J zeigt die Zubereitung von Verbindungen der Formel V über die Verschiebung einer Chlorgruppe aus einem in geeigneter

**[0132]** Weise substituierten Pyridylring. Das Verfahren J(i) ist ein Weg zur Zubereitung von Verbindungen der Formel Va (siehe Indian J. Chem. Sect. B, 35, 8, 1996, 871–873), Das Verfahren J(ii) ist ein Weg zur Zubereitung von Verbindungen der Formel Vb (siehe Bioorg. Med. Chem. 6,12, 1998, 2449–2458). Aus Gründen der Einfachheit werden die Chlorpyridine 21 und 23 mit einem Phenylsubstituenten gezeigt, der dem Ring D von Formel V entspricht. Einem Fachmann wird klar sein, dass das Verfahren J auch zur Zubereitung von Verbindungen der Formel V nützlich ist, wobei Ring D Heteroaryl, Heterocyclyl, Carbocyclyl oder andere Arylringe sind. Das Verfahren J wird durch folgende Vorgangsweisen veranschaulicht.

**[0133]** Verfahren J(i). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylchinolin-4-yl)-amin. 4-Chlor-2-phenylchinolin (J. Het. Chem., 20, 1983, 121–128) (0,53 g, 2,21 mmol) in Diphenylether (5 mL) wurden 3-Amino-5-methylpyrazol (0,43 g, 4,42 mmol) hinzugefügt, und das Gemisch wurde über Nacht unter Rühren bei 200°C erhitzt. Dem gekühlten Gemisch wurden Petroleumether (20 mL) hinzugefügt, und das resultierende Rohpräzipitat wurde gefiltert und mit Petroleumether weiter gewaschen. Der rohe Feststoff wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Gradient DCM-MeOH), um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben: mp 242–244°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2,27 (3H, s), 6,02 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,53–7,40 (2H, br m), 7,67 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,09 (2H, d), 8,48 (2H, m), 9,20 (1H, s), 12,17 (1H, br s); IR (Feststoff) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0134]** Verfahren J(ii). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(3-phenylisochinolin-1-yl)-amin. 1-Chlor-3-phenylisochinolin (J. Het. Chem., 20, 1983, 121–128) (0,33 g, 1,37 mmol) in trockenem DMF (5 mL) wurden 3-Amino-5-methylpyrazol (0,27 g, 2,74 mmol) und Kaliumkarbonat (0,57 g, 4,13 mmol) hinzugefügt, wobei das Gemisch sechs Stunden lang unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Gemisch wurde gekühlt und der Großteil von DMF verdampft. Der Rest wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden mit Salzlauge gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), gefiltert und konzentriert. Die Rohmasse wurde durch Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Gradient DCM-MeOH) gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben; <sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ 2,23 (3H, s), 5,61 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,52 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,07 (1H, d), 8,19 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,54 (1H, d); MS 301,2 (M+H)<sup>+</sup>.

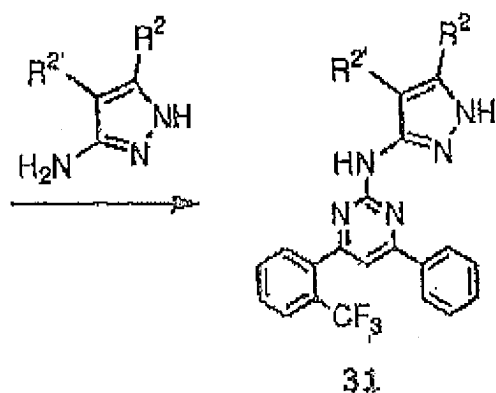
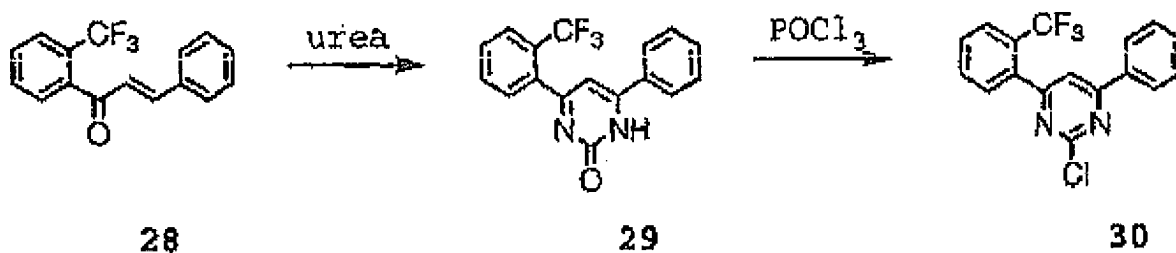
## Verfahren K



**[0135]** Das Verfahren K zeigt einen Weg für die Zubereitung von Verbindungen der Formel VI. Ein vielseitiges Ausgangsmaterial ist 2,4,6-Trichlor-[1,3,5]triazin 25, bei dem die Chlorsubstituenten sequentiell verdrängt werden können. Die Verschiebung von einem der Chlore durch ein Aryl-grignard-Reagenz oder eine Arylboronsäure wird in der PCT Patentanmeldung WO 01/25220 und Helv. Chim. Acta, 33, 1365 (1950) beschrieben. Das Verdrängen von einem der Chlore durch einen Heteroaryling wird in WO 01/25220 beschrieben; J. Het. Chem., 11, 417 (1974); und Tetrahedron 31, 1879 (1975).

**[0136]** Diese Reaktionen stellen ein 2,4-Dichlor-(6-substituiert)[1,3,5]triazin 26 bereit, das ein nützliches Zwischenprodukt für die Zubereitung von Verbindungen der Formel VI ist. Alternativ dazu kann das Zwischenprodukt 26 durch Konstruieren des Triazinrings mittels bekannter Verfahren erhalten werden. Siehe US-Patentschrift 2,832,779; und US-Patentschrift 2,691,020 zusammen mit J. Am. Chem. Soc. 60, 1656 (1938). Im Gegenzug kann eines der Chlore von 26 wie oben beschrieben verdrängt werden, um 2-Chlor-(4,6-disubstituiert)[1,3,5]triazin 27 zu ergeben. Die Behandlung von 27 mit einem geeigneten Aminopyrazol stellt die gewünschte Verbindung von Formel VI bereit.

## Verfahren L

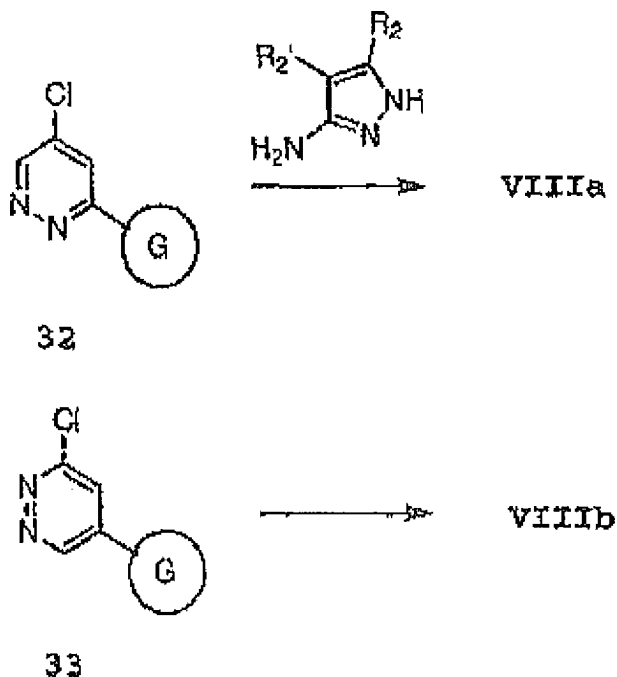


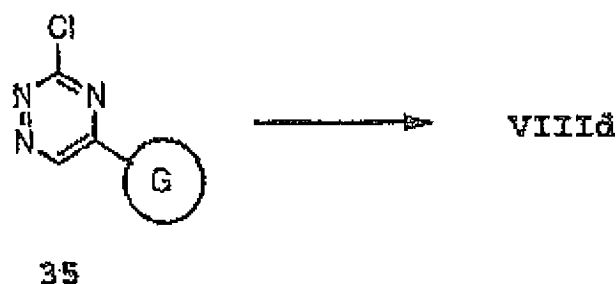
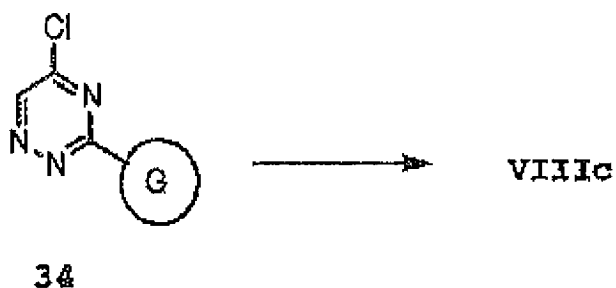
**[0137]** Das Verfahren L zeigt einen Weg zur Zubereitung von Verbindungen der Formel VII. Zu Darstellungszwecken wird Trifluormethylchalcon 28 als Ausgangsmaterial verwendet. Fachleuten wird jedoch klar sein, dass andere Ringe anstatt Trifluormethylphenyl- und Phenylringe von Verbindung 28 verwendet werden können. Substituierte Chalcone können mit Hilfe bekannter Verfahren hergestellt werden, zum Beispiel so wie in Indian J. Chemistry, 32B, 449 (1993) beschrieben. Die Kondensation von Chalcon mit Harnstoff stellt das

Pyrimidinon 29 bereit, welches mit  $\text{POCl}_3$  behandelt werden kann, um das Chlorpyrimidin 30 zu ergeben. Siehe J. Chem. Eng. Data, 30 (4) 512 (1985) und Egypt. J. Chem., 37 (3), 283 (1994). In einen alternativen Ansatz zu Verbindung 30 wird einer der Arylringe, die an das Pyrimidin geheftet sind, durch Verdrängung der 4-Chlorgruppe von 2,4-Dichlor-(6-aryl)-pyrimidin durch eine Arylboronsäure unter Verwendung eines Palladiumkatalysators eingeführt, beispielsweise  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  in der Gegenwart einer Base wie Natriumearbonat, wie in Bioorg. Med. Lett., 9 (7), 1057 (1999) beschrieben. Die Verdrängung des Chlors von Verbindung 30 durch ein geeignetes Aminopyrazol stellt Verbindungen der vorliegenden Erfindung bereit, beispielsweise 31. Der letzte Schritt dieses Verfahrens wird durch folgende Vorgangsweise veranschaulicht.

**[0138]** [4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin. Einer Lösung von 2-Chlor-4-(4-methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin (zubereitet unter Anwendung eines Verfahrens, das jenem ähnlich ist, welches in Eur. J. Med. Chem., 26 (7) 729 (1991) dargestellt ist) (222 mg, 1,05 mmol) in BuOH (5 mL) wurde 3-Amino-5-methyl-2H-pyrazol (305 mg, 3,15 mmol) hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde in der Folge über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wurde verdampft und der Rest in einem Gemisch Ethanol/Wasser (1/3, 4 mL) aufgelöst. Kaliumcarbonat (57 mg, 0,41 mmol) wurde hinzugefügt und das Gemisch zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde gefiltert, mit Wasser zweimal gewaschen und mit Ether zweimal gespült, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben (143 mg, 50%): mp 193-195°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0,91 (3H, d), 1,04 (2H, m); 1,67 (3H, m); 2,16 (3H, s), 2,83 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,19 (2H, m), 7,87 (1H, d), 8,80 (1H, br s), 11,71 (1H, s); IR (Feststoff) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; MS 273,3 (M+H) $^+$ .

## Verfahren M





**[0139]** Das Verfahren M stellt Wege für das Erhalten von Verbindungen der Formel VIII bereit. Eine allgemeine Vorgangsweise für das Verdrängen des Chlors von einem 4-Chlor-6-substituiert-Pyridazin, 32, mit einem in geeigneter Weise substituierten Pyrazol, um Villa zu ergeben, wird in J. Het. Chem., 20, 1473 (1983) beschrieben. Analoge Reaktionen können wie folgt ausgeführt werden: (a) mit 3-Chlor-5-substituiert-Pyridazin, 33, um VIIIb zu ergeben, wie beschrieben in J. Med. Chem., 41 (3), 311 (1998); (b) mit 5-Chlor-3-substituiert-[1,2,4]triazin, 34, um VIIIc zu ergeben, wie beschrieben in Heterocycles, 26 (12), 3259 (1987); und (c) mit 3-Chlor-5-substituiert-[1,2,4]triazin, 35, um VIIIId zu ergeben, wie beschrieben in Pol. J. Chem., 57, 7, (1983); Indian J. Chem. Sect. B, 26, 496 (1987); und Agric. Biol. Chem., 54 (12), 3367 (1990). Eine alternative Vorgangsweise zum Erhalten von Verbindungen der Formel VIIIc wird in Indian J. Chem. Sect. B, 29 (5), 435 (1990) beschrieben.

**[0140]** Verbindungen der Formel IX werden durch Verfahren zubereitet, die im Wesentlichen jenen ähnlich sind, die oben für die pyrazolhaltigen Verbindungen der Formel I beschrieben wurden. Die Verfahren A–J können verwendet werden, um die triazolhaltigen Verbindungen der Formel IX durch Ersetzen der Aminopyrazol-Verbindung mit einer Aminotriazol-Verbindung herzustellen. Solche Verfahren werden spezifisch durch die unten angeführten synthetischen Beispiele 415–422 beispielhaft dargestellt. Das Aminotriazol-Zwischenprodukt kann durch Verfahren erhalten werden, die in J. Org. Chem. USSR, 27, 952–957 (1991) beschrieben werden.

**[0141]** Um die hierin beschriebene Erfindung besser zu verstehen, werden nachstehend angeführte Beispiele angegeben. Es sollte verstanden werden, dass diese Beispiele nur beispielhaften Charakter haben und sind nicht dahin auszulegen, dass sie diese Erfindung in irgendeinerweise einschränken.

#### Synthetische Beispiele

**[0142]** Die folgenden HPLC-Verfahren wurden bei der Analyse der Verbindungen gemäß den Angaben in den unten angeführten synthetischen Beispielen verwendet. So wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „R<sub>t</sub>“ auf die Verweilzeit, die für die Verbindung unter Verwendung des festgelegten HPLC-Verfahrens beobachtet wurde.

#### HPLC-Verfahren A:

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

Gradient: 100% Wasser (enthaltend 1% Acetonitril, 0,1% TFA) zu 100% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) über einen Zeitraum von 4 Minuten, Halten bei 100% Acetonitril über einen Zeitraum von 1,4 Minuten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 7,0 Minuten. Fließgeschwindigkeit: 0,8 mL/Min.

## HPLC-Verfahren B:

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

Gradient: 100% Wasser (enthaltend 1% Acetonitril, 0,1% TFA) zu 100% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) über einen Zeitraum von 20 Minuten, Halten bei 100% Acetonitril über einen Zeitraum von 7 Minuten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 31,5 Minuten. Fließgeschwindigkeit: 1,0 mL/Min.

## HPLC-Verfahren C:

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

Gradient: 99% Wasser (0,1% TFA), 1% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) zu 50% Wasser (0,1% TFA), 50% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) über einen Zeitraum von 20 Minuten, Halten über einen Zeitraum von 8, 0 Minuten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 30 Minuten.

Fließgeschwindigkeit: 1,0 mL/Min.

## HPLC-Verfahren D:

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

Gradient: 90% Wasser (0,2% Ameisensäure), 10% Acetonitril (enthaltend 0,1% Ameisensäure) zu 10% Wasser (0,1% Ameisensäure), 90% Acetonitril (enthaltend 0,1% Ameisensäure) über einen Zeitraum von 5,0 Minuten, Halten über einen Zeitraum von 0,8 Minuten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen.

Gesamtlaufzeit 7,0 Minuten.

Fließgeschwindigkeit: 1,0 mL/Minute.

## HPLC-Verfahren E:

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

Gradient: Eluierung 100% Wasser (0,1% TFA), zu 5% Wasser (0,1% TFA), 95% Acetonitril (enthaltend 0,1% TFA) über einen Zeitraum von 2,1 Minuten, Rückkehr zu Anfangsbedingungen nach 2,3 Minuten.

Fließgeschwindigkeit: 1 mL/Minute.

**[0143]** Beispiel 374: (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylpyrimidin-4-yl)-amin (IV-1): mp 245–246°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  2,26 (3H, s), 6,32 (1H, br s), 7,07 (1H, br s), 7,48–7,54 (3H, m), 8,33–8,39 (3H, m), 9,87 (1H, s), 12,03 (1H, s); IR (Feststoff) 1628, 1589, 1579, 1522, 1479, 1441, 1393, 1336; MS 252,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0144]** Beispiel 375 [6-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-2-phenylpyrimidin-4-yl]-(e-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-3):

Eine Suspension aus Fenclorim (4,6-Dichlor-2-phenylpyrimidin) (0,1 g, 0,44 mmol), 3-Amino-5-methylpyrazol (0,045 g, 0,47 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (0,08 ml, 0,47 mmol) und Natriumiodid (0,067 g, 0,44 mmol) in n-Butanol (5 ml) wurden 18 Stunden lang bei 117°C erhitzt. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Silikagel, 3:2 Petrol:EtOAc) gereinigt, um 0,037 g (29% Ausbeute) von (6-Chlor-2-phenylpyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als einen Cremefarbenen-Feststoff zu ergeben. Eine Suspension des oben genannten Pyrimidin (0,037 g, 0,13 mmol) und Thioacetamidothiophenol (0,108 g, 0,64 mmol) in tert-Butanol wurde zwei Tage lang unter Stickstoff bei 85°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösemittel in vacuo entfernt. Das Konzentrat wurde in EtOAc aufgelöst und mit NaHCO<sub>3</sub> (sat, aq.) gewaschen. Die organische Schicht wird in vacuo konzentriert und das Rohprodukt durch präparative HPLC. Das restliche Disulfid, das noch in dem Gemisch nach der HPLC verblieb, kann durch Präzipitation aus EtOAc und Filterung entfernt werden. Die Mutterlauge wurde konzentriert, um IV-3 (7 mg, 13% Ausbeute) als Cremefarbenen-Feststoff zu ergeben: mp 235–236°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  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 und 11,93 (3H, 3  $\times$  br s); IR (Feststoff) 1669, 1585, 1551, 1492, 1392, 1372, 1312, 1289, 1259, 1174, 1102, 1089, 1027, 1015, 984; MS 417,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0145]** Beispiel 376 [2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-4): mp 215–216°C; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  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, Austauschprotone), 6,13 (2H, In), 7,83 (1H, d); IR (Feststoff) 1593, 1550, 1489, 1436, 1331, 1246, 1231; MS 273,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0146]** Beispiel 377 [2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-5-nitropyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-5): mp 185–187°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  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 (Feststoff) 1589, 1517, 1479, 1446, 1346, 1317, 1246, 1222, 1055; MS 318,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0147]** Beispiel 378 [5-Aminio-2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-6):

Einer Lösung von IV-5 (48 mg, 0,151 mmol) in Ethanol (2,0 mL) wurde Zinndichloridhydrat (171 mg, 0,756 mmol) beigemischt, und das resultierende Gemisch wurde drei Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und auf ein Gemisch aus 1 M NaOH:Dichlormethan:Propanol (18:8:4 mL) geschüttet und fünfzehn Minuten lang gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden in vacuo konzentriert und der Rest durch Flash-Chromatographie gereinigt (Silikagel, Gradient Dichlormethan:MeOH), um IV-6 als grauen Feststoff zu ergeben (27 mg, 63%): <sup>3</sup>H NMR (DMSO) 5 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)<sup>+</sup>.

**[0148]** Beispiele 379 [5-Amino-6-methyl-2-(4-methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-7):

mp 172-175°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 5 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 (Feststoff) 1612, 1589, 1489, 1446, 1317; MS 302,5 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0149]** Beispiel 380 [6-Methyl-2-(4-methylphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-10): MS 342,34 (M+H); HPLC-Verfahren E, R<sub>t</sub> 1,334 Minuten.

**[0150]** Beispiel 381 [2-(4-Chlorphenyl)-6-methylpyrimidin-4-yl]-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-11): MS 352,11 (M+H); HPLC-Verfahren E, R<sub>t</sub> 1,194 Minuten.

**[0151]** Beispiel 382 5-Furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-(6-methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)-amin (IV-12): MS 318,21 (M+H); HPLC-Verfahren B, 1,192 Minuten.

**[0152]** Beispiel 383 [6-Methyl-2-(4-trifluarmethylphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-13): MS 396,24 (M+H); HPLC-Verfahren B, R<sub>t</sub> 1,419 Minuten.

**[0153]** Beispiel 384 (5-Furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (IV-14): MS 386,08 (M+H); HPLC-Verfahren E 1,347 Minuten.

**[0154]** Beispiel 385 [2-(2,3-Dihydrobenzo(1,4)dioxin-2-yl)-6-methylpyrimidin-4-yl]-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-15): MS 376,18 (M+H); HPLC-Verfahren E, R<sub>t</sub> 1,181 Minuten.

**[0155]** Beispiel 386 [2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)-6-ethylpyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-16): MS 338,17 (M+H); HPLC-Verfahren B, R<sub>t</sub> 1,082 Minuten.

**[0156]** Beispiel 387 (6-Ethyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-17): MS 280,18 (M+H); HPLC-Verfahren B, R<sub>t</sub> 1,024 Minuten.

**[0157]** Beispiel 388 (6-Methyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-19): MS 328,51 (M+H); HPLC-Verfahren B, R<sub>t</sub> 1,192 Minuten.

**[0158]** Beispiel 389 [6-Ethyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-20): MS 348,5 (M+H); HPLC-Verfahren B, R<sub>t</sub> 1,224 Minuten.

**[0159]** Beispiel 390 (5-Furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-(6-methyl-2-(4-methylphenyl)-pyrimidin-4-yl)-amin (IV-21): MS 332,23 (M+H); HPLC-Verfahren B, R<sub>t</sub> 1,139 Minuten.

**[0160]** Beispiel 391 (6-Methoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-22): MS 296,31 (M+H); HPLC-Verfahren B, R<sub>t</sub> 0,971 Minuten.

**[0161]** Beispiel 392 (5,6-Dimethyl-2-phenylpyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-23); MS 280,2 (M+H); HPLC-Verfahren B, R<sub>t</sub> 0,927 Minuten.

- [0162]** Beispiel 393 (6-Methyl-2-Phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-24): MS 266,18 (M+H); HPLC-Verfahren E,  $R_t$  0,925 Minuten.
- [0163]** Beispiel 394 [6-Ethyl-2-(4-methylphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-25): MS 294,46 (M+H); HPLC-Verfahren E,  $R_t$  1,174 Minuten.
- [0164]** Beispiel 395 [2-(4-Chlorphenyl)-6-ethylpyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-26): MS 314,42 (M+H); HPLC-Verfahren E  $R_t$  1,213 Minuten.
- [0165]** Beispiel 396 (5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)-(6-methyl-2-p-tolyl-pyrimidin-4-yl)-amin (IV-27): MS 280,45 (M+H); HPLC-Verfahren E,  $R_t$  1,135 Minuten.
- [0166]** Beispiel 397 (1H-Indazol-3-yl)-(6-methoxymethyl-2-phenyl-pyrimidin-4-yl)-amin (IV-28):  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  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-Verfahren A,  $R_t$  2,944 Minuten; MS (FIA) 332,1 (M+H) $^+$ .
- [0167]** Beispiel 398 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-pyridin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-29):  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  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) $^+$ .
- [0168]** Beispiel 399 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-30): mp 225°C;  $^1\text{HNMR}$  (DMSO)  $\delta$  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 (Feststoff) 2958, 2917, 2852, 1593, 1565, 1524, 1467, 1450; MS 303,2 (M+H) $^+$ .
- [0169]** Beispiel 400 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-31):
- [0170]** Einer Lösung von 4-Chlor-2-phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin (J. Pharm. Belg., 29, 1974, 145–148) (109 mg, 0,46 mmol) in THF (15 mL) wurde 3-Amino-5-methylpyrazol (48 mg, 0,5 mmol) hinzugefügt und das resultierende Gemisch über Nacht bei 65°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und die resultierende Suspension gefiltert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Der Feststoff wurde in einem Gemisch EtOH:Wasser aufgelöst und der pH-Wert auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Der wässrige Anteil wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), gefiltert und in vacuo konzentriert. Der Rest wurde durch Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, DCM-MeOH-Gradient) gereinigt, um IV-31 als einen cremefarbenen-Feststoff zu ergeben (69 mg, 50%): mp 234°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  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 (Feststoff) 2957, 2921, 2857, 1644, 1560, 1459, 1427; MS 303,2 (M+H) $^+$ .
- [0171]** Beispiel 401 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-32): Off-White-Feststoff, mp 232-233°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  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 (Feststoff) 3178, 1601, 1573, 1532, 1484, 1452, 1409, 1367, 1328, 802, 781, 667; MS 329,2 (M+H) $^+$ .
- [0172]** Beispiel 402 [2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-purin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IV-33): Einer Suspension von 2,4-Dichlorpurin (2,0 g, 10,6 mmol) in wasserfreiem Ethanol (10 mL) wurde 5-Methyl-1H-pyrazol-3-ylamin (2,05 g, 21,2 mmol) hinzugefügt. Das resultierende Gemisch wurde 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde durch Filterung gesammelt, mit Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um 1,524 g (58 Ausbeute) von (2-Chlorpurin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben, das im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Einer Lösung von (2-Chlorpurin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin (200 mg, 0,80 mmol) wurde 4-Methylpiperidin (4 mL, 8,01 mmol) beigegeben, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wurde verdampft und der Rest in einem Gemisch EtOH:Wasser (1:3, 4 mL) aufgelöst. Kaliumcarbonat (57 mg, 0,41 mmol) wurde hinzugefügt und das Gemisch zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wurde gefiltert, mit Wasser (x2) gewaschen und mit Et<sub>2</sub>O (x2) gespült, um IV-33 als weißen Feststoff (225 mg, 90%) zu ergeben: mp > 300°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  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 (Feststoff) 1651, 1612, 1574, 1484, 1446, 1327, 1317, 1255, 1203; MS 313,3 (M+H) $^+$ .

**[0173]** Beispiel 403 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-methylpiperidin-1-yl)-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl]-amin (IV-34): weißer Feststoff;  $^1\text{H NMR}$  (DM SO)  $\delta$  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)<sup>+</sup>.

**[0174]** Beispiel 404 [6-Benzyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,4-d]pyrimidin-4-yl]-(5-fluor-1H-indazol-3-yl)-amin (IV-35):  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,9 (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 (in, 2H), 3,17 (s, 2H) ppm. MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 451,30 (M+H); HPLC-Verfahren A,  $T_{\text{ret}}$  2,96 Minuten.

**[0175]** Beispiel 405 (5-Fluor-1H-indazol-3-yl)-(2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-amin (IV-36):

Zubereitet aus IV-35 (0,13 mmol) durch Behandlung mit einem gleichen Gewicht an Pd/C (10%) in 4,4% HCOOH in MeOH bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 12 Stunden. Das Gemisch wurde durch Celit gefiltert, das Filtrat wurde verdampft und das Rohprodukt durch HPLC gereinigt, um IV-36 als gelben Feststoff in 35% Ausbeute zu ergeben.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,9 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,72 (m, 2H) ppm. MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 361,20 (M+H); HPLC-Verfahren A,  $T_{\text{ret}}$  2,68 Minuten.

### Biologisches Testverfahren

**[0176]** Die Aktivität der Verbindungen als Proteinkinase-Inhibitoren kann in vitro, in vivo oder in einer Zelllinie getestet werden. In-Vitro-Tests schließen Tests ein, welche die Hemmung der Phosphorylierungsaktivität oder der ATPase-Aktivität der aktivierten Proteinkinase bestimmen. Alternative In-Vitro-Tests wiederum quantifizieren die Fähigkeit des Inhibitors, an die Proteinkinase zu binden. Die Inhibitor-Bindung kann durch radioaktive Markierung des Inhibitors vor dem Binden, durch Isolieren des Inhibitor/Proteinkinase-Komplexes und Bestimmen der Menge an gebundener radioaktiver Markierung gemessen werden. Im Gegenzug kann die Inhibitor-Bindung durch ein Konkurrenzexperiment bestimmt werden, bei dem neue Inhibitoren mit der Proteinkinase, die an bekannte Radioliganden gebunden ist, inkubiert werden.

### Biologisches Testverfahren Beispiel 1

#### $K_i$ -Bestimmung für die Hemmung von GSK-3

**[0177]** Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, GSK-3 $\beta$ (AA 1-420)-Aktivität zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen gekoppelten Enzymsystems (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249) überprüft. Reaktionen wurden in einer Lösung ausgeführt, die 100 mM HEPES (pH-Wert 7,5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 300  $\mu\text{M}$  NADH, 1 mM DTT und 1,5% DMSO enthält. Die Endsubstratkonzentrationen bei dem Test lagen bei 20  $\mu\text{M}$  ATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) und 300  $\mu\text{M}$  Peptid (HSSPHQS (PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Reaktionen wurden bei 30°C und 20 nM GSK-3 $\beta$  ausgeführt. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems lagen bei 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300  $\mu\text{M}$  NADH, 30  $\mu\text{g/ml}$  Pyruvatkinase und 10  $\mu\text{g/ml}$  Lactatdehydrogenase.

**[0178]** Eine Test-Stamm-Pufferlösung wurde hergestellt und enthielt alle oben angeführten Reagenzien, mit Ausnahme von ATP, sowie die Testverbindung, die von Interesse war. Die Test-Stock-Pufferlösung (175  $\mu\text{l}$ ) wurde in einer 96-Well-Platte mit 5  $\mu\text{l}$  der Testverbindung von Interesse bei Endkonzentrationen von 0,002  $\mu\text{M}$  bis 30  $\mu\text{M}$  zehn Minuten lang bei 30°C inkubiert. Typischerweise wurde eine 12-Punkt-Titrierung durch Zubereitung serieller Verdünnungen (von 10 mM Verbindungsstammlösung) mit DMSO der Testverbindungen in Tochterplatten durchgeführt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20  $\mu\text{l}$  ATP (Endkonzentration 20  $\mu\text{M}$ ) initiiert. Die Reaktionsraten wurden unter Verwendung eines Molecular Devices Spectramax Plattenlesers (Sunnyvale, CA) über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 30°C erhalten. Die  $K_i$ -Werte wurden aus den Ratenraten als Funktion der Inhibitor-Konzentration bestimmt. Die folgenden Verbindungen wiesen  $K_i$ -Werte von weniger als 0,1  $\mu\text{M}$  für GSK-3 auf: Verbindung IV-15, IV-16, IV-17, IV-20, IV-25, IV-26, IV-30, IV-34. Die folgenden Verbindungen wiesen  $K_i$ -Werte zwischen 0,1 und 1,0  $\mu\text{M}$  für GSK-3 auf: Verbindung IV-1, IV-10, IV-11, IV-12, IV-13, IV-14, IV-19, IV-21, IV-22, IV-23, IV-24, IV-3, IV-4, IV-6, IV-7, IV-8, IV-29, IV-31, IV-32, IV-33, IV-36.

## Biologisches Testverfahren Beispiel 2

K<sub>i</sub>-Bestimmung für die Hemmung von Aurora-2

**[0179]** Verbindungen wurden auf folgende Weise auf ihre Fähigkeit, Aurora-2 zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen gekoppelten Enzymtests (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249) überprüft.

**[0180]** Einer Test-Stock-Pufferlösung, die 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 40 mM ATP und 800 μM Peptid (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthielt, wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung auf eine Endkonzentration von 30 μM beigegeben. Das resultierende Gemisch wurde 10 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 μL Aurora-2-Stock-Lösung initiiert, um eine Endkonzentration von 70 nM in dem Test zu erhalten. Die Reaktionsraten wurden durch Überwachen des Absorptionsvermögens bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) erhalten. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den Ratendaten als Funktion der InhibitorKonzentration bestimmt.

**[0181]** Die folgenden Verbindungen wiesen K<sub>i</sub>-Werte von weniger als 0,1 μM für Aurora-2 auf: Verbindung IV-7, IV-30, IV-32 und IV-34.

**[0182]** Die folgenden Verbindungen wiesen K<sub>i</sub>-Werte zwischen 0,1 und 1,0 μM für Aurora-2 auf: Verbindung IV-1, IV-3, IV-4, IV-6, IV-29, IV-33.

**[0183]** Die folgenden Verbindungen wiesen K<sub>i</sub>-Werte zwischen 1,0 und 20 μM für Aurora-2 auf: Verbindung IV-31.

## Biologisches Testverfahren Beispiel 3

## CDK-2-Inhibitionstest

**[0184]** Verbindungen wurden auf folgende Weise auf ihre Fähigkeit, CDK-2 zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen gekoppelten Enzymtests (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249) überprüft.

**[0185]** Einer Test-Stock-Pufferlösung, die 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 100 mM ATP und 100 μM Peptid (MAHHHRSPRKRKAKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthielt, wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung auf eine Endkonzentration von 30 μM beigegeben. Das resultierende Gemisch wurde 10 Minuten lang bei 30°C inkubiert.

**[0186]** Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 μL CDK-2/Cyclin-A-Stock-Lösung initiiert, um eine Endkonzentration von 25 nM in dem Test zu erhalten. Die Reaktionsraten wurden durch Überwachen des Absorptionsvermögens bei 340 nm über einen Zeitraum von 5 Minuten Lesezeit bei 30°C unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) erhalten. Die K<sub>i</sub>-Werte wurden aus den Ratendaten als Funktion der InhibitorKonzentration bestimmt.

## Biologisches Testverfahren Beispiel 4

## ERK-Inhibitionstest

**[0187]** Verbindungen wurden auf die Hemmung von ERK2 durch einen spektrophotometrischen gekoppelten Enzymtest (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249) überprüft. Bei diesem Test wurde eine fixe Konzentration an aktiviertem ERK2 (10 nM) mit verschiedenen Konzentrationen der Verbindung in DMSO (2,5%) über einen Zeitraum von 10 Minuten bei 30°C in 0,1 M HEPES-Puffer, pH-Wert 7,5, enthaltend 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 μM NADH, 150 μg/mL Pyruvatkinase, 50 μg/mL Lactatdehydrogenase und 200 μM Erktidpeptid, inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 65 μM ATP initiiert. Die Rate der Absorptionsvermögensabnahme bei 340 nm wurde überwacht. Der IC<sub>50</sub>-Wert wurde aus den Ratendaten als eine Funktion der InhibitorKonzentration evaluiert.

**[0188]** Die folgenden Verbindungen wiesen einen K<sub>i</sub>-Wert von < 1 μM für ERK-2 auf: IV-4.

## Biologisches Testverfahren Beispiel 5

## AKT-Inhibitionstest

**[0189]** Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, AKT zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen gekoppelten Enzymtests (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249) überprüft. Tests wurden in einem Gemisch aus 100 mM HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 1 mM DTT und 1,5% DMSO durchgeführt. Die Endsubstratkonzentrationen in dem Test lagen bei 170 µM ATP (Sigma Chemicals) und 200 µM Peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Tests wurden bei 30°C und 45 nM AKT durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems lagen bei 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 µM NADH, 30 µg/ML Pyruvatkinase und 10 µg/ml Lactatdehydrogenase.

**[0190]** Eine Test-Stock-Pufferlösung wurde zubereitet, welche alle oben angeführten Reagenzien, ausgenommen AKT, DTT und die Testverbindung von Interesse enthielt. 56 µl der Stock-Lösung wurden in eine 384-Well-Platte angeordnet, bei anschließender Zugabe von 1 µl 2 mM DMSO Stocklösung, enthaltend die Testverbindung (Endverbindungskonzentration 30 µM). Die Platte wurde bei 30°C ungefähr 10 Minuten lang preinkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 10 µl Enzym (Endkonzentration 45 nM) und 1 mM DTT initiiert. Die Reaktionsraten wurden unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C erhalten. Verbindungen, die mehr als 50% Hemmung gegenüber den Standard-Wells aufweisen, welche das Testgemisch und DMSO ohne Testverbindung enthielten, wurden titriert, um die IC<sub>50</sub>-Werte zu bestimmen.

## Biologisches Testverfahren Beispiel 6

## SCR-Inhibitionstest

**[0191]** Die Verbindungen wurden als Inhibitoren von menschlicher Src-Kinase unter Verwendung eines auf Radioaktivität basierenden Tests oder eines spektrophotometrischen Tests bewertet.

## Src-Inhibitionsstest A: Test, der auf Radioaktivität basiert

**[0192]** Die Verbindungen wurden als Inhibitoren einer rekombinanten humanen Src-Kinase voller Länge (von Upstate Biotechnology, Kat. Nr. 14–117) exprimiert und gereinigt von Baculoviruszellen getestet. Die Src-Kinase-Aktivität wurde durch Befolgen der Aufnahme von <sup>33</sup>P aus ATP in Tyrosin eines zufälligen poly-Glu-Tyr-Polymerzusammensetzungssubstrats Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, Kat. Nr. P-0275) überwacht. Nachstehend werden die Endkonzentrationen der Testkomponenten angeführt: 0,05 M HEPES, pH-Wert 7,6, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0,25 mg/ml BSA, 10 µM ATP (1–2 µCi <sup>33</sup>P-ATP pro Reaktion), 5 mg/ml poly-Glu-Tyr und 1–2 Einheiten von rekombinanter humaner Src-Kinase. In einem typischen Testverfahren wurden alle Reaktionskomponenten, ausgenommen ATP, vorgemischt und in die Testplatten-Wells aliquot verteilt. Die Inhibitoren, in DMSO gelöst, wurden zu den Wells hinzugefügt, um eine DMSO Endkonzentration von 2,5% zu erhalten. Die Testplatte wurde 10 Minuten lang bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit <sup>33</sup>P-ATP initiiert wurde. Nach einer 20 Minuten langen Reaktion wurden die Reaktionsmaterialien mit 150 µl 10% Trichloressigsäure (TCA) abgeschreckt, die 20 mM Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> enthielt. Die abgeschreckten Proben wurden danach in eine 96-Well-Filterplatte (Whatman, UNI-Filter GF/F Glas Fiber Filter, Kat. Nr. 7700–3310) übertragen, die auf einem Filterplattenvakuumverteiler befestigt ist. Die Filterplatten wurden viermal mit 10% TCA, die 20 mM Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> enthielt, und viermal mit Ethanol gewaschen. 200 µl Szintillationsflüssigkeit wurden danach zu jedem Well hinzugefügt. Die Platten wurden versiegelt, und die Menge Radioaktivität, die mit den Filter verbunden war, wurde auf einem TopCount-Szintillationszähler quantifiziert. Die aufgenommene Radioaktivität wurde als eine Funktion der Inhibitorkonzentration aufgetragen. Die Daten wurden in ein kompetitives Inhibitionskinetikmodell aufgenommen, um den K<sub>i</sub>-Wert für die Verbindung zu erhalten.

## Src-Inhibitionstest B: spectrophotometrischer Test

**[0193]** Aus ATP durch die humane rekombinante Src-Kinase-katalysierte Phosphorylierung von Poly-Glu-Tyr-Substrat erzeugtes ADP wurde unter Verwendung eines gekoppelten Enzymtests quantifiziert (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). In diesem Test wird ein NADH-Molekül zu NAD für jedes ADP-Molekül, das in der Kinase-Reaktion produziert wird, oxidiert. Das Verschwinden von NADH kann leicht bei 340 nm verfolgt werden.

**[0194]** Im Folgenden werden die Endkonzentrationen der Testkomponenten angeführt: 0,025 M HEPES, pH-Wert 7,6, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0,25 mg/ml Poly-Glu-Tyr und 25 nM rekombinante humane Src-Kinase.

Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems lagen bei 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200  $\mu\text{M}$  NADH, 30  $\mu\text{g/ml}$  Pyruvatkinase und 10  $\mu\text{g/ml}$  Lactatdehydrogenase.

**[0195]** In einer typischen Test wurden alle Reaktionskomponenten, ausgenommen ATP, vorgemischt und in aliquoten Anteilen in die Testplatten-Wells verteilt. Die in DMSO aufgelösten Inhibitoren wurden zu den Wells hinzugefügt, um eine endgültige DMSO-Konzentration von 2,5% zu erhalten. Die Testplatte wurde 10 Minuten lang bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit 100  $\mu\text{M}$  ATP initiiert wurde. Die Absorptionsvermögensänderung bei 340 mit im Laufe der Zeit, die Reaktionsrate, wurde auf einem Molecular Devices Platten-Leser überwacht. Die Ratendaten als Funktion der Inhibitorkonzentration wurden in ein kompetitives Inhibitionskinetikmodell aufgenommen, um den  $K_i$ -Wert für die Verbindung zu erhalten.

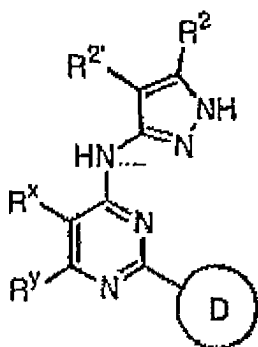
**[0196]** Folgende Verbindungen wiesen einen  $K_i$ -Wert von < 100 nM auf SRC auf: IV-32.

**[0197]** Folgende Verbindungen wiesen einen  $K_i$ -Wert zwischen 100 nM und 1  $\mu\text{M}$  für SRC auf: IV-30.

**[0198]** Folgende Verbindungen wiesen einen  $K_i$ -Wert zwischen 1  $\mu\text{M}$  und 6  $\mu\text{M}$  für SRC auf: IV-1 und IV-31.

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel IV



IV

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ist ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-\text{R}^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-\text{R}^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-\text{R}^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$\text{R}^x$  und  $\text{R}^y$  sind unabhängig aus  $\text{T}-\text{R}^3$  gewählt, oder  $\text{R}^x$  und  $\text{R}^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $\text{T}-\text{R}^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $\text{R}^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^{2'}$  sind unabhängig aus  $-\text{R}$ ,  $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$  gewählt, oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^{2'}$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{R}^7$  oder  $\text{V}-\text{R}^6$  ausgewählt sind.

$\text{R}^3$  ist aus der Gruppe  $-\text{R}$ ,  $-\text{Halo}$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{COR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  gewählt;

jedes R ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt, die aus  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch,  $\text{C}_{6-10}$ -Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclylring mit 5–10 Ringatomen gewählt ist;

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  oder  $-\text{SO}_2\text{R}^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring;

jedes  $R^5$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-\text{R}$ , Halo,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituiert  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N-OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ , oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$  ausgewählt;

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

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

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

jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkylidengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

unter der Bedingung, dass die Verbindung der Formel IV nicht 2-(3,5-Dipropyl-4-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-6-methyl-4(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)aminopyrimidin ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die vorerwähnte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus folgendem gewählt sind:

(a) Ring D ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring, der aus der Gruppe aus Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindalyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolyl-, Chinolyl- oder Naphthylringen ausgewählt ist;

(b)  $R^x$  ist Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-4}$  aliphatisch, und  $R^y$  ist  $\text{T-R}^3$ , oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen gegebenenfalls substituierten 5–7gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring, der 1–2 Ring-Heteroatome besitzt; und

(c)  $R^2$  ist Wasserstoff oder Methyl, und  $R^2$  ist  $\text{T-W-R}^6$  oder  $\text{R}$ , wobei W  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}$ -,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)$ -,  $-\text{CO}$ -,  $-\text{CO}_2$ -,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})$ -,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}$ -,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}$ - oder  $-\text{CON}(\text{R}^6)$ - und  $\text{R}$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch oder Phenyl ausgewählt ist, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen substituierten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocyclring.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) Ring D ein gegebenenfalls substituiertes Ring ist, der aus der Gruppe aus Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolyl-, Chinolyl- oder Naphthylringen gewählt ist;

(b)  $R^x$  ist Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-4}$  aliphatisch, und  $R^y$  ist  $\text{T-R}^2$ , oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen gegebenenfalls substituierten 5–7gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring, der 1–2 Ring-Heteroatome besitzt; und

(c)  $R^2$  ist Wasserstoff oder Methyl, und  $R^2$  ist  $\text{T-W-R}^6$  oder  $\text{R}$ , wobei W  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}$ -,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)$ -,  $-\text{CO}$ -,  $-\text{CO}_2$ -,  $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})$ -,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}$ -,  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}$ - oder  $-\text{CON}(\text{R}^6)$ - und  $\text{R}$  eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus  $\text{C}_{1-6}$  aliphatisch oder Phenyl ausgewählt ist, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen substituierten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocyclring.

4. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die vorerwähnte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus folgender Gruppe ausgewählt sind:

(a) Ring D ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring, der aus der Gruppe aus Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl-, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolyl-, Chinolyl- oder Naphthylringen ausgewählt ist;

(b)  $R^x$  ist Wasserstoff oder Methyl, und  $R^y$  ist  $-\text{R}$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)_2$  oder  $-\text{OR}$ , oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen 5–7gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten

Ring mit 1–2 Ringstickstoffen, wobei der vorerwähnte Ring mit -R, Halo, Oxo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> gegebenenfalls substituiert ist;

(c) jedes R<sup>5</sup> ist unabhängig aus der Gruppe aus Halo, Oxo, CN, NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -SR, -OR, -C(O)R oder einer substituierten oder unsubstituierten Gruppe ausgewählt, die aus 5–6gliedrigem Heterocyclus, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder C<sub>1-6</sub> aliphatisch besteht.

5. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) Ring D ein gegebenenfalls substituiertes Ring ist, der aus der Gruppe aus Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolyl-, Chinolyl- oder Naphthylringen ausgewählt ist;

(b) R<sup>x</sup> ist Wasserstoff oder Methyl, und R<sup>y</sup> ist -R, N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder -OR, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen 5–7gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 1–2 Ringstickstoffen, wobei der vorerwähnte Ring mit -R, Halo, Oxo, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> gegebenenfalls substituiert ist;

(c) jedes R<sup>5</sup> ist unabhängig aus der Gruppe aus Halo, Oxo, CN, NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -SR, -OR, -C(O)R oder einer substituierten oder unsubstituierten Gruppe ausgewählt, die aus 5–6gliedrigem Heterocyclus, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder C<sub>1-6</sub>-Aliphat besteht.

6. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die vorerwähnte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus folgendem besteht:

(a) R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen 6gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 1–2 Ringstickstoffen, der gegebenenfalls durch Halo, CN, Oxo, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)carbonyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)sulfonyl, Mono- oder Dialkylamino, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy oder 5–6gliedrigem Heteroaryl substituiert ist;

(b) jedes R<sup>5</sup> ist unabhängig aus der Gruppe aus -Halo, -CN, -Oxo, -SR, -OR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R oder einer substituierten oder unsubstituierten Gruppe ausgewählt, die aus 5–6gliedrigem Heterocyclus, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder C<sub>1-6</sub>-Aliphat besteht; und

(c) R<sup>2</sup> ist Wasserstoff, und R<sup>2</sup> ist T-W-R<sup>6</sup> oder R, wobei W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO- oder -CON(R<sup>6</sup>)- und R eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus C<sub>1-6</sub>-Aliphat oder Phenyl gewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen substituierten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido- oder teilweise ungesättigten 6gliedrigen Carbocycloring, der gegebenenfalls durch -Halo, Oxo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) substituiert ist, wobei das (C<sub>1-4</sub>-Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist.

7. Verbindung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass

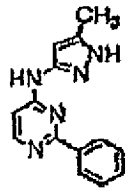
(a) R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit den dazwischen liegenden Atomen zusammen gefasst sind und einen 6gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 1–2 Ringstickstoffen bilden, der gegebenenfalls mit Halo, CN, Oxo, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)carbonyl, (C<sub>1-6</sub>-Alkyl)sulfonyl, Mono- oder Dialkylamino, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy oder 5–6gliedrigem Heteroaryl gegebenenfalls substituiert ist;

(b) jedes R<sup>5</sup> ist unabhängig aus -Halo, -CN, -Oxo, -SR, -OR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R oder einer substituierten oder unsubstituierten Gruppe ausgewählt, die aus 5–6gliedrigem Heterocyclus, C<sub>6-10</sub>-Aryl und C<sub>1-6</sub>-Aliphat besteht; und

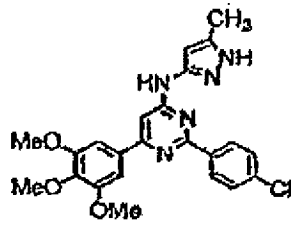
(c) R<sup>2</sup> ist Wasserstoff, und R<sup>2</sup> ist T-W-R<sup>6</sup> oder R, wobei W -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO- oder -CON(R<sup>6</sup>)- und R eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus C<sub>1-6</sub>-Aliphat oder Phenyl ausgewählt ist, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit den dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen substituierten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido- oder teilweise ungesättigten 6gliedrigen Carbocycloring, der gegebenenfalls mit -Halo, Oxo, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -C<sub>1-4</sub>-Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1-4</sub>-Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub> oder -CO(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) substituiert ist, wobei das (C<sub>1-4</sub>-Alkyl) eine gerade, verzweigte oder zyklische Alkylgruppe ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die vorerwähnte Verbindung aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist:

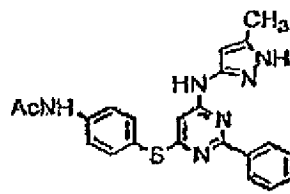
Tabelle 3



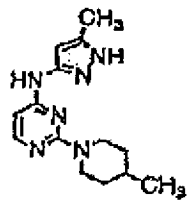
IV-1



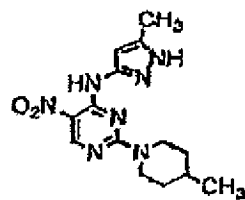
IV-2



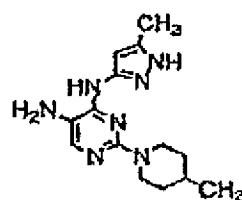
IV-3



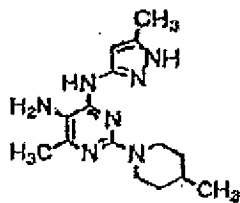
IV-4



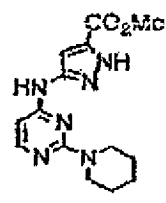
IV-5



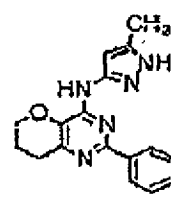
IV-6



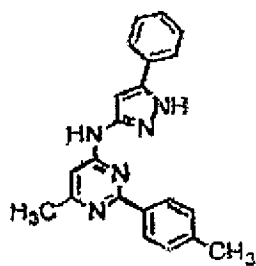
IV-7



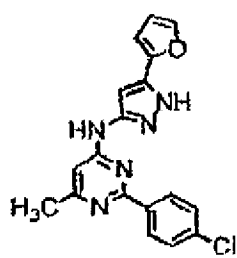
IV-8



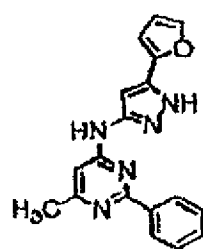
IV-9



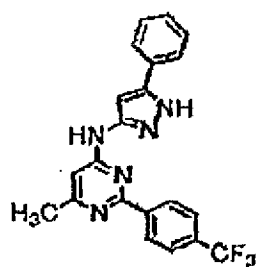
IV-10



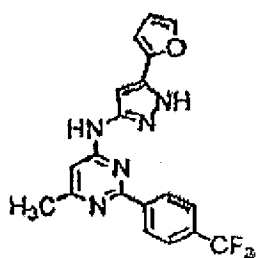
IV-11



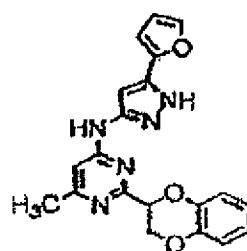
IV-12



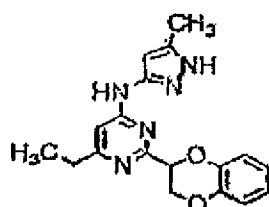
IV-13



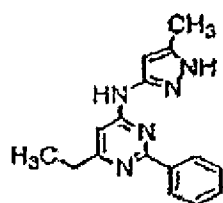
IV-14



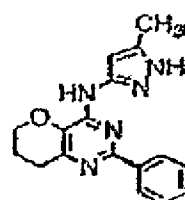
IV-15



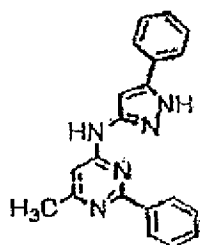
IV-16



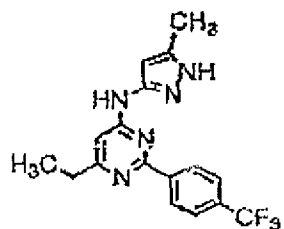
IV-17



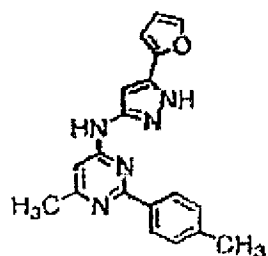
IV-18



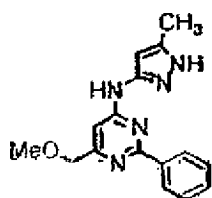
IV-19



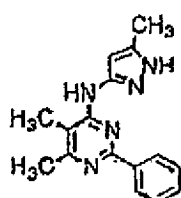
IV-20



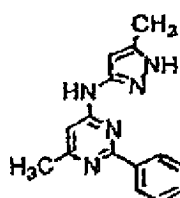
IV-21



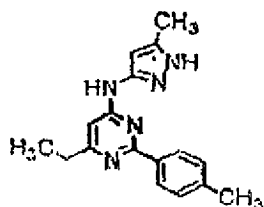
IV-22



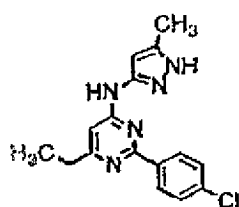
IV-23



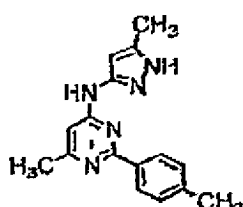
IV-24



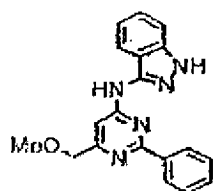
IV-25



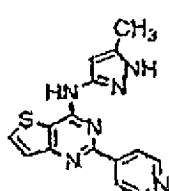
IV-26



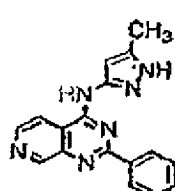
IV-27



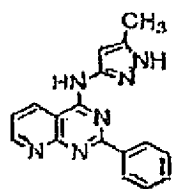
IV-28



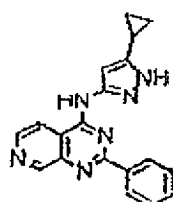
IV-29



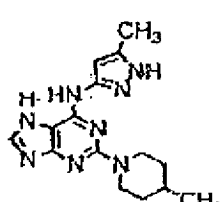
IV-30



IV-31

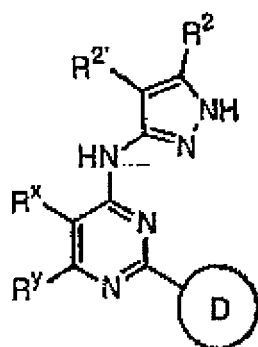


IV-32



IV-33

9. Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß Formel IV



IV

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben aufweist, in welcher gilt:

Ring D ist ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder -R<sup>5</sup> oder an jedem Ringstickstoff

durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jedes Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus  $T-R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $T-R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

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

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

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring;

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

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

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

jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einem Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

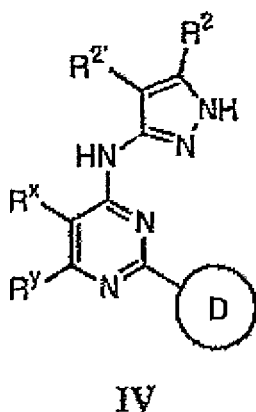
jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroaryl;

und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkylidenkettengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder eine Verbindung nach einem der Ansprüche 2–8 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, unter der Bedingung, dass die Verbindung der Formel IV nicht 2-(3,5-Dipropyl-4-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-6-methyl-4-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)aminopyrimidin in Ethanol ist.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, die weiters ein zweites therapeutisches Mittel enthält.

11. Verbindung gemäß Formel IV



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus  $T-R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $T-R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^{2'}$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^{2'}$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

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

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

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring;

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

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

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

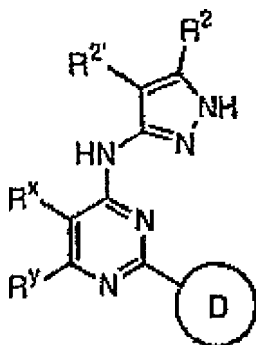
jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einem Heterocyclyl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclylring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Carbocyclyl- und Alkyliidenkettengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder eine Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 8 oder eine Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Hemmung der GSK-3- oder Aurora-Aktivität bei einem Patienten.

12. Verbindung oder Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die vorerwähnte Verbindung oder Zusammensetzung GSK-3-Aktivität hemmt.

13. Verfahren zur Hemmung von GSK-3- oder Aurora-Aktivität in einer biologischen Probe, welches das Kontaktieren der vorerwähnten biologischen Probe mit einer Verbindung gemäß Formel IV



IV

oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus T- $R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T- $R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^{2'}$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^{2'}$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

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

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

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring;

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

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

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

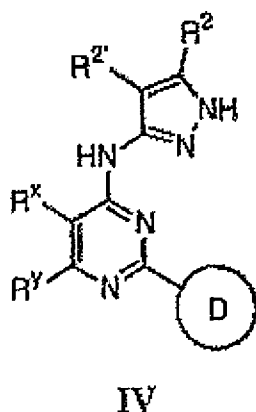
jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einem Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

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

und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkydenkettengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder einer Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 8 oder einer Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 aufweist.

#### 14. Verbindung gemäß Formel IV



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus  $T-R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $T-R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

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

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

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring;

jedes  $R^5$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R$ , Halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituiert

$C_{1-6}$  aliphatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt;

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

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

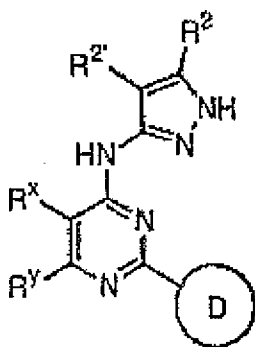
jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einem Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkylidengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 9 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem GSK-3-Inhibitor abgeschwächt wird.

15. Verbindung oder Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 14, die weiters ein zweites therapeutisches Mittel enthält.

16. Verbindung gemäß Formel IV



IV

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jeder substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus  $T-R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $T-R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^2'$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^2'$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

$R^3$  ist aus der Gruppe  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $=O$ ,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-COCH_2COR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituiert

$C_{1-6}$  aliphatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  gewählt;

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

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring;

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

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

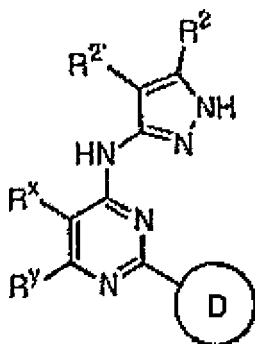
W ist  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$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

jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einem Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkylidengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Behandlung von Diabetes, der Alzheimer-Krankheit oder Schizophrenie.

#### 17. Verbindung gemäß Formel IV



IV

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus  $T-R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $T-R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise unge-

sättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder V-R<sup>6</sup> ausgewählt sind.

R<sup>3</sup> ist aus der Gruppe -R, -Halo, =O, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> gewählt;

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

jedes R<sup>4</sup> ist unabhängig aus der Gruppe -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt, oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring;

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

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

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

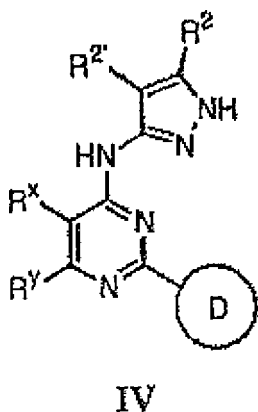
jedes R<sup>6</sup> ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe ausgewählt, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einem Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

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

und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkyldenkettingruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Verstärkung der Glycogensynthese bei einem Patienten.

#### 18. Verbindung gemäß Formel IV



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder -R<sup>5</sup> oder an jedem Ringstickstoff durch -R<sup>4</sup> substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, -R<sup>5</sup> Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind unabhängig aus T-R<sup>3</sup> gewählt, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8

Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T-R<sup>3</sup> substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch R<sup>4</sup> am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> sind unabhängig aus -R, -T-W-R<sup>6</sup> gewählt, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder V-R<sup>6</sup> ausgewählt sind.

R<sup>3</sup> ist aus der Gruppe -R, -Halo, =O, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> gewählt;

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

jedes R<sup>4</sup> ist unabhängig aus der Gruppe -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiert C<sub>1-6</sub> aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ausgewählt, oder zwei R<sup>4</sup> am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring;

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

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

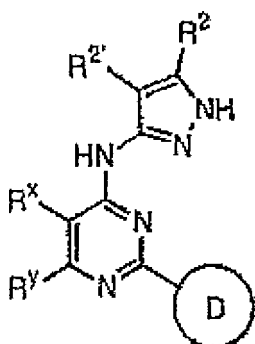
W ist -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-,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

jedes R<sup>6</sup> ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-4</sub>-Gruppe ausgewählt, oder zwei R<sup>6</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einem Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

jedes R<sup>7</sup> ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Gruppe ausgewählt, oder zwei R<sup>7</sup>-Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkylidengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder Verbindung nach einen der Ansprüche 2 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Senkung des Blutglukosespiegels bei einem Patienten.

#### 19. Verbindung gemäß Formel IV



IV

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei

Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus  $T-R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $T-R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

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

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

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring;

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

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

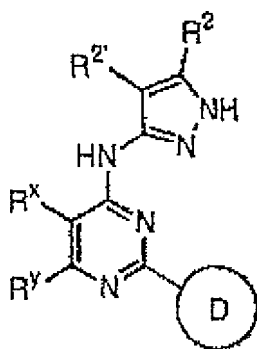
W ist  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$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

jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einem Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkylidenkettengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Hemmung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein bei einem Patienten.

20. Verbindung gemäß Formel IV



IV

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus T- $R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T- $R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^{2'}$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^{2'}$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

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

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

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^2)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring;

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

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

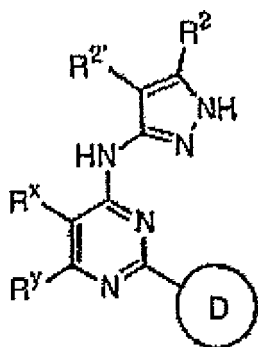
W ist  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$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

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

jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8-gliedrigen Heterocyclylring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Carbocyclyl- und Alkyliidenkettengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Hemmung der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin bei einem Patienten.

21. Verbindung gemäß Formel IV



IV

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $-R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus T- $R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T- $R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

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

$R^2$  und  $R^{2'}$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^{2'}$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

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

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

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring;

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

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

W ist  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  oder  $-CON(R^6)-$ ;

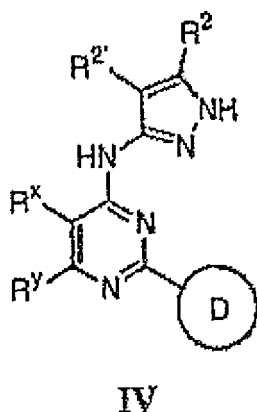
jedes  $R^6$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-4}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^6$ -Gruppen am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengefasst und bilden einen Heterocycl- oder Heteroarylring mit 5–6 Gliedern;

jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkylikenkettengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder Verbindung nach einer der Ansprüche 2 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem Aurora-Inhibitor abgeschwächt wird.

22. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 21, die weiters ein zweites therapeutisches Mittel enthält.

23. Verbindung gemäß Formel IV



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, in welcher gilt:

Ring D ein monozyklischer Ring mit 5–7 Gliedern oder ein bicyklischer Ring mit 8–10 Gliedern, ausgewählt aus Aryl, Xeteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der vorerwähnte Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Heteroringatome besitzt, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei Ring D an jedem substituierbaren Ringkohlenstoff unabhängig durch Oxo oder  $-R^5$  oder an jedem Ringstickstoff durch  $-R^4$  substituiert ist, vorausgesetzt, dass dann, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist,  $R^5$  Wasserstoff an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D ist.

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig aus  $T-R^3$  gewählt, oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 5–8 Gliedern, der 1–3 Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff besitzt, wobei jeder geeignete Kohlenstoff am vorerwähnten kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch  $T-R^3$  substituiert und jeder geeignete Stickstoff durch  $R^4$  am vorerwähnten Ring substituiert ist.

T ist eine Valenzbindung oder eine  $C_{1-4}$ -Alkyliken-Kette;  $R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$  gewählt, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischen angeordneten Atomen zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen, kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel gewählt sind, wobei der vorerwähnte kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe Halo, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$  oder  $V-R^6$  ausgewählt sind.

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

jedes R ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt, die aus  $C_{1-6}$  aliphatisch,  $C_{6-10}$ -Asyl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen gewählt ist;

jedes  $R^4$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2$  (gegebenenfalls substituiert  $C_{1-6}$  aliphatisch),  $-CON(R^7)_2$  oder  $-SO_2R^7$  ausgewählt, oder zwei  $R^4$  am selben Stickstoff werden zusammengeführt und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring;

jedes  $R^5$  ist unabhängig aus der Gruppe  $-R$ , Halo,  $-OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-COCOR$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-S(O)R$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2$  (gegebenenfalls substituiert

$C_{1-6}$  aliphatisch),  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$  ausgewählt;

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

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

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

jedes  $R^7$  ist unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_{1-6}$ -Gruppe ausgewählt, oder zwei  $R^7$ -Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst und bilden einen 5–8gliedrigen Heterocyclylring oder Heteroaryl; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Carbocyclyl- und Alkylidenkettengruppen gegebenenfalls substituiert ist;

oder Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen