



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 20 194 T2** 2007.03.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 317 449 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 20 194.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/28793**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 973 050.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/022605**

(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: **31.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.03.2007**

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

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

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

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

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

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

v. Bezold & Sozien, 80799 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GOLEC, Julian M.C., Ashbury, Wiltshire SN6 8LS,
GB; CHARRIER, Vertex Pharmaceuticals Inc.,
Jean-Damien, Southam, Bishops Itchington,
Oxfordshire, GB; KNEGTEL, Ronald, Abingdom,
Oxfordshire OX1X1EE, GB; BEBBINGTON, David,
Newbury, Berkshire R6141QA, GB; DAVIES,
Robert, Arlington, MA 02474, US; LI, Pan,
Arlington, MA 02474, US**

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

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

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der medizinischen Chemie und betrifft Verbindungen, die Proteinkinaseinhibitoren sind, Zusammensetzungen, welche solche Verbindungen enthalten, und Verfahren für deren Verwendung. Insbesondere betrifft diese Erfindung Verbindungen, die Inhibitoren der GSK-3- und Aurora-2-Proteinkinasen sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zum Behandeln von Erkrankungen die mit diesen Proteinkinasen in Verbindung stehen, wie Diabetes, Krebs und Alzheimer-Krankheit.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen wurde in den letzten Jahren durch ein besseres Verständnis der Struktur von Enzymen und anderen Biomolekülen, die in Verbindung mit Zielerkrankungen stehen, enorm unterstützt. Eine wichtige Klasse von Enzymen, welche extensiven Studien unterzogen wurde, sind Proteinkinasen.

[0003] Proteinkinasen vermitteln die intrazelluläre Signaltransduktion. Sie tun dies durch das Bewirken eines Phosphoryltransfers von einem Nukleosidtriphosphat auf einen Proteinakzeptor, welcher an einem Signalweg beteiligt ist. Es gibt eine Reihe von Kinasen und Wege, über welche extrazelluläre und andere Stimuli das Auftreten einer Vielzahl zellulärer Reaktionen innerhalb der Zelle verursachen. Zu Beispielen solcher Stimuli zählen chemische und umweltbedingte Stresssignale (z.B. osmotischer Schock, Hitzeschock, ultraviolette Strahlung, bakterielles Endotoxin, H_2O_2), Zytokine (z.B. Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α)) und Wachstumsfaktoren (z.B. Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) und Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)). Ein extrazellulärer Stimulus kann eine oder mehrere zelluläre Reaktionen hinsichtlich Zellwachstum, Migration, Differenzierung, Sekretion von Hormonen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, Muskelkontraktion, Glukosestoffwechsel, Steuerung der Proteinsynthese und Regulierung des Zellzyklus bewirken.

[0004] Viele Erkrankungen stehen in Verbindung mit anormalen zellulären Reaktionen, welche durch Proteinkinase-vermittelte Ereignisse ausgelöst werden. Zu diesen Erkrankungen zählen Autoimmunerkrankungen, entzündliche Erkrankungen, neurologische und neurodegenerative Erkrankungen, Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Allergien und Asthma, Alzheimer oder Hormon-bedingte Erkrankungen. Dementsprechend wurde in der medizinischen Chemie erheblicher Aufwand betrieben, um Proteinkinaseinhibitoren zu finden, welche als therapeutische Wirkstoffe wirksam sind.

[0005] Aurora-2 ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, welche mit humanem Krebs wie Kolon-, Brust- und anderen soliden Tumoren, in Verbindung gebracht wird. Es wird geglaubt, dass diese Kinase an Proteinphosphorylierungsereignissen beteiligt ist, welche den Zellzyklus regulieren. Aurora-2 spielt möglicherweise eine Rolle bei der Steuerung der exakten Trennung von Chromosomen während der Mitose. Die Fehl-Regulierung des Zellzyklus kann zu zellulärer Proliferation und anderen Anormalitäten führen. Es wurde herausgefunden, dass bei humanem Kolonkrebsgewebe das Aurora-2-Protein überexprimiert ist. Siehe Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052–3085; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635–1646; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766–13771.

[0006] Glycogensynthasekinase 3 (GSK-3) ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase bestehend aus α - und β -Isoformen, welche jeweils durch unterschiedliche Gene codiert sind [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793–803 (2000); Kim und Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508–514 (2000)]. GSK-3 wird mit verschiedenen Erkrankungen einschließlich Diabetes, Alzheimer-Krankheit, CNS-Störungen wie manisch-depressive Erkrankung und neurodegenerativen Erkrankungen, und Kardiomyozeten-Hypertrophie in Verbindung gebracht [WO 99/65897; WO 00/38675 und Haq et al., J. Cell Biol. (2000), 151, 117]. Diese Erkrankungen können durch das anormale Funktionieren bestimmter Zellsignalwege, bei denen GSK-3 eine Rolle spielt, verursacht werden oder zu diesen führen. Man hat herausgefunden, dass GSK-3 einer Reihe von regulatorischen Proteinen phosphoryliert und deren Aktivität moduliert. Zu diesen Proteinen zählen Glycogensynthase, bei welchem es sich um das geschwindigkeitsbegrenzende Enzym handelt, welches für die Glycogensynthese notwendig ist, das mit dem Mikrotubulus assoziierte Protein Tau, der Gentranskriptionsfaktor β -Catenin, der Translationsinitiationsfaktor eIF2B sowie ATP-Citrat-Lyase, Axin, Hitzeschockfaktor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB und CEPB α . Diese verschiedenen Proteinziele bringen GSK-3 mit vielen Aspekten des zellulären Stoffwechsels, Proliferation, Differenzierung und Entwicklung in Verbindung.

[0007] Bei einem GSK-3-vermittelten Weg, welcher für die Behandlung von Diabetes Typ II relevant ist, führt die Insulin-induzierte Signalgebung, zur zellulären Glucoseaufnahme und zur Glycogensynthese. Entlang dieses Wegs ist GSK-3 ein negativer Regulator des Insulin-induzierten Signals. Normalerweise verursacht die Gegenwart von Insulin die Hemmung der GSK-3-vermittelten Phosphorylierung und Deaktivierung der Glycogensynthase. Die Hemmung der GSK-3 führt zu erhöhter Glycogensynthese und Glucoseaufnahme [Klein et al., PNAS, 93, 8455–9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21–26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555–567 (1993); Massillon et al., Biochem. J., 299, 123–128 (1994)]. Jedoch steigen bei einem Diabetespatienten, bei dem die Insulinreaktion beeinträchtigt ist, die Glycogensynthese und Glucoseaufnahme trotz der Gegenwart von relativ hohen Insulinblutspiegel nicht. Dies führt zu einem anormal hohen Glucoseblutspiegel mit akuten und Langzeitauswirkungen, welche letztendlich zu einer kardiovaskulären Erkrankung, Nierenversagen und Erblindung führen können. Bei solchen Patienten tritt die normale Insulin-induzierte Hemmung der GSK-3 nicht auf. Es wurde auch davon berichtet, dass bei Patienten mit Diabetes Typ II GSK-3 überexprimiert ist [WO 00/38675]. Therapeutische Inhibitoren der GSK-3 sind daher potentiell von Nutzen für die Behandlung von Diabetespatienten, die an einer beeinträchtigten Reaktion auf Insulin leiden.

[0008] Die GSK-3-Aktivität wird auch mit Alzheimer in Verbindung gebracht. Diese Erkrankung ist charakterisiert durch das gut bekannte β -Amyloid-Peptid und der Bildung intrazellulärer neurofibrillärer Knäuel. Die neurofibrillären Knäuel enthalten das hyperphosphorylierte Tau-Protein, wobei Tau an anormalen Stellen phosphoryliert ist. Es ist von GSK-3 gezeigt worden, diese anormalen Stellen in Zell- und Tiermodellen zu phosphorylieren. Ferner verhindert die Hemmung der GSK-3 nachweislich die Hyperphosphorylierung von Tau in Zellen [Lovestone et al., Current Biology, 4, 1077–86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport, 8, 3251–55 (1997)]. Daher glaubt man, dass die GSK-3-Aktivität die Erzeugung der neurofibrillären Knäuel und das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit fördert.

[0009] Ein weiteres Substrat der GSK-3 ist β -Catenin, welches nach der Phosphorylierung durch GSK-3 abgebaut wird. Verringerte β -Catenin-Konzentrationen wurden bei Schizophrenie-Patienten berichtet, und sie wurden auch mit anderen Erkrankungen assoziiert, welche mit einem Anstieg des neuronalen Zelltodes zusammenhängen [Zhong et al., Nature, 395, 698–702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789–93 (1993); Pel et al., J. Neuropathol. Exp., 56, 70–78 (1997)].

[0010] Aufgrund der biologischen Bedeutung der GSK-3 gibt es aktuelles Interesse an therapeutisch wirksamen GSK-3-Inhibitoren. Von kleinen Molekülen, welche GSK-3 hemmen, wurde kürzlich berichtet [WO 99/65897 (Chiron) und WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

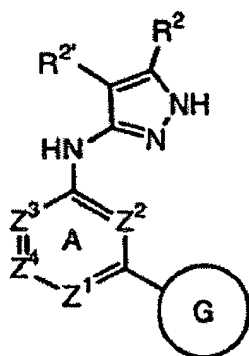
[0011] Bei vielen der zuvor genannten Erkrankungen in Verbindung mit anormaler GSK-3-Aktivität, waren auch andere Proteinkinasen das Ziel für die Behandlung der gleichen Erkrankungen. Jedoch agieren die verschiedenen Proteinkinasen häufig über unterschiedliche biologische Stoffwechselwege. Zum Beispiel wurde von bestimmten Chinazolin-Derivaten kürzlich als Inhibitoren der p38-Kinase berichtet (WO 00/12497 an Scios). Es wurde berichtet, dass für das Behandeln von Zuständen, welche durch eine erhöhte p38- α -Aktivität und/oder erhöhte TGF- β -Aktivität charakterisiert sind, nützlich. Während die p38-Aktivität mit einer Vielzahl von Erkrankungen, einschließlich Diabetes, in Verbindung gebracht wird, ist die p38-Kinase nachweislich kein Bestandteil eines Insulinsignalweges, welcher die Glycogensynthese oder Glucoseaufnahme reguliert. Daher würde man bei der p38-Hemmung, anders als bei GSK-3, nicht erwarten, dass die Glycogensynthese und/oder Glucoseaufnahme verbessert wird.

[0012] WO 00/21955 beschreibt die Verwendung von Chinazolin-Derivaten bei der Herstellung eines Medikamentes, welches eine antiangiogene und/oder Gefäßpermeabilität-verringende Wirkung bei Warmblütern erzeugt, und zwar aufgrund ihrer Fähigkeit, die VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Aktivität zu hemmen.

[0013] Es gibt weiterhin Bedarf neue therapeutische Mittel zur Behandlung humaner Erkrankungen zu finden. Die Proteinkinasen Aurora-2 und GSK-3 sind besonders attraktive Ziele für die Entdeckung neuer Therapeutika, und zwar aufgrund der bedeutenden Rolle, die sie bei Krebs, Diabetes, Alzheimer-Krankheit und anderen Erkrankungen spielen.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

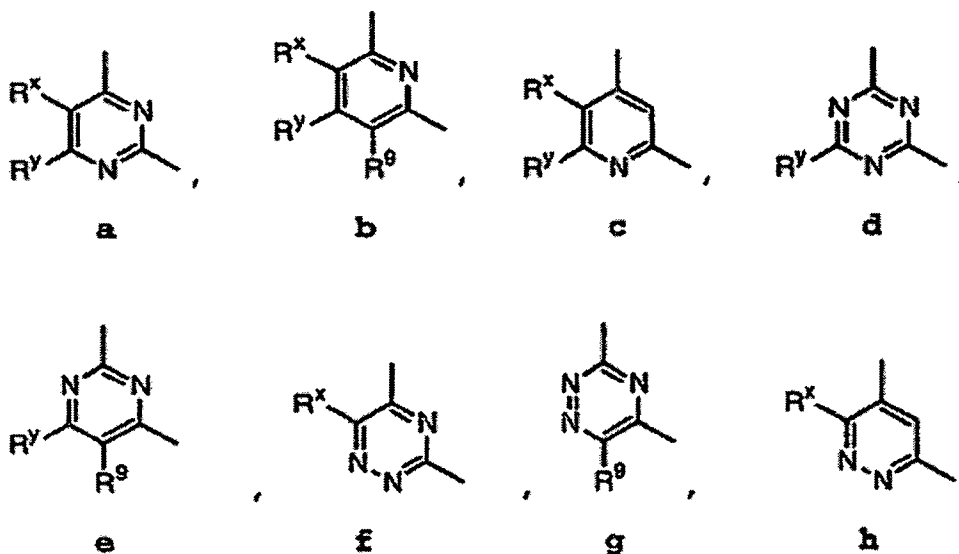
[0014] Es wurde nun herausgefunden, dass Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon als Proteinkinaseinhibitoren wirksam sind, insbesondere als Inhibitoren von Aurora-2 und GSK-3. Diese Verbindungen bestehen aus der allgemeinen Formel I und sind in den Ansprüchen einschränkender definiert:

**I**

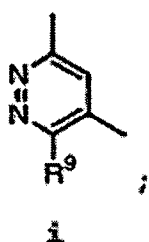
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z¹ bis Z⁴ wie im Folgenden beschrieben sind;

Ring ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:



und

**i**

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus -R¹ besitzt, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C unabhängig substituiert ist durch -R⁵ und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, 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, dann -R⁵ an

jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R¹ ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring, einem 5–6-gliedrigen Heterocyclylring oder einer C₁₋₆-Aliphatgruppe, wobei besagte Phenyl, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert ist, wobei die C₁₋₆-Aliphatgruppe gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff, oder -R¹ und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist.

R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus T-R³, oder R^x und R^y sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R^x und R^y, durch Oxo oder T-R³ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R^x und R^y, durch -R⁴ substituiert ist;

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

R² und R² unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R² sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen, um einen kondensierten 5–8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring gebildet durch R² und R² durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring gebildet durch R² und R² durch R⁴ substituiert ist;

R³ ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

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

jedes R⁴ unabhängig ausgewählt ist aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (C₁₋₆-Aliphat), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷, oder zwei R⁴ am gleichen Stickstoff sind zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁵ unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂, oder R⁵ und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C konzentriert ist;

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

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

jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengekommen, um einen 5–6-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder zwei R⁷ am gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ oder -CO₂R⁶; und

R⁹ ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂.

[0015] Wie hierin verwendet, die folgenden Definitionen sollen, es sei denn, es ist etwas anderes angegeben. Der Ausdruck „gegebenenfalls substituiert“ wird austauschbar mit dem Ausdruck „substituiert oder unsubstituiert“ oder mit dem Begriff „(un)substituiert“ verwendet. Wenn nicht anders angegeben, kann eine gegebenenfalls substituierte Gruppe einen Substituenten an jeder substituierbaren Position der Gruppe aufweisen und sämtliche Substitutionen sind unabhängig voneinander.

[0016] Der Begriff „Aliphath“ wie hierin verwendet, steht für geradkettige, verzweigte oder cyclische C_1 - C_{12} -Kohlenwasserstoffe, welche vollständig gesättigt sind oder welche eine oder mehrere Einheiten an Un-
sättigung enthalten, jedoch nicht aromatisch sind. Zum Beispiel zählen zu geeigneten Aliphathgruppen substituierte oder unsubstituierte lineare, verzweigte oder cyclische Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen und Hybride davon wie (Cycloalkyl)Alkyl, (Cycloalkenyl)Alkyl oder (Cycloalkyl)Alkenyl. Die Begriffe „Alkyl“, „Alkoxy“, „Hydroxyalkyl“, „Alkoxyalkyl“ und „Alkoxy-carbonyl“, entweder allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, schließen sowohl gerade als auch verzweigte Ketten ein, welche ein bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Die Begriffe „Alkenyl“ und „Alkynyl“, entweder allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, schließen sowohl gerade als auch verzweigte Ketten ein, welche zwei bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Der Begriff „Cycloalkyl“, entweder allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, schließt cyclische C_3 - C_{12} -Kohlenwasserstoffe ein, welche vollständig gesättigt sind.

[0017] Die Begriffe „Halogengenalkyl“, „Halogenalkenyl“ und „Halogenalkoxy“ stehen für Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind. Der Begriff „Halogengen“ steht für F, Cl, Br oder I.

[0018] Der Begriff „Heteroatom“ steht für Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und beinhaltet jede oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel sowie die quaternisierte Form jedes basischen Stickstoffs. Außerdem schließt der Begriff „Stickstoff“ einen substituierbaren Stickstoff eines heterocyclischen Rings ein. Zum Beispiel kann in einem gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff der Stickstoff N (wie in 3,4-Dihydro-2H-pyrrolyl), NH (wie in Pyrrolidinyl) oder NR^+ (wie in N-substituiertem Pyrrolidinyl) sein.

[0019] Die Begriffe „Carbocyclus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo-“ oder „carbocyclisch“ wie hierin verwendet, stehen für ein aliphatisches Ringsystem mit drei bis vierzehn Gliedern. Die Begriffe „Carbocyclus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo-“ oder „carbocyclisch“, egal ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, beziehen sich auch auf Ringe, welche gegebenenfalls substituiert sind. Die Begriffe „Carbocyclus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo-“ oder „carbocyclisch“ schließen auch aliphatische Ringe ein, welche an einen oder mehrere aromatische oder nichtaromatische Ringe kondensiert sind, wie in einem Decahydronaphthyl oder Tetrahydronaphthyl, wobei sich das Radikal oder die Verknüpfungsstelle am aliphatischen Ring befindet.

[0020] Der Begriff „Aryl“, entweder allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, wie in „Aralkyl“, „Aralkoxy“ oder „Aryloxyalkyl“, bezieht sich auf aromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern wie Phenyl, Benzyl, Phenethyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Der Begriff „Aryl“ bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Aryl“ kann austauschbar mit dem Begriff „Arylring“ verwendet werden. „Aryl“ schließt außerdem kondensierte polycyclische aromatische Ringsysteme ein, in welchen ein aromatischer Ring an einen oder mehrere Ringe kondensiert ist. Zu Beispielen zählen 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Außerdem in den Umfang des Begriffs „Aryl“, wie hierin verwendet, eingeschlossen ist eine Gruppe, in welcher ein aromatischer Ring an einen oder mehrere nichtaromatische Ringe kondensiert ist, wie bei einem Indanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydronaphthyl, wobei sich das Radikal oder die Verknüpfungsstelle am aromatischen Ring befindet.

[0021] Der Begriff „Heterocyclus“, Heterocyclyl“ oder „heterocyclisch“ wie hierin verwendet, schließt nichtaromatische Ringsysteme mit fünf bis vierzehn Gliedern ein, vorzugsweise fünf bis zehn, bei denen ein oder mehrere Ringkohlenstoffe, bevorzugt ein bis vier, jeweils durch ein Heteroatom wie N, O oder S ersetzt ist. Zu Beispielen heterocyclischer Ringe zählen 3-1H-Benzimidazol-2-on, (1-substituiertes)-2-Oxo-benzimidazol-3-yl, 2-Tetrahydrofuranlyl, 3-Tetrahydrofuranlyl, 2-Tetrahydropyranlyl, 3-Tetrahydropyranlyl, 4-Tetrahydropyranlyl, [1,3]-Dioxalanyl, [1,3]-Dithiolanyl, [1,3]-Dioxanyl, 2-Tetrahydrothiophenyl, 3-Tetrahydrothiophenyl, 2-Morpholinyl, 3-Morpholinyl, 4-Morpholinyl, 2-Thiomorpholinyl, 3-Thiomorpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyrrolidinyl, 1-Piperazinyl, 2-Piperazinyl, 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl, 4-Piperidinyl, 4-Thiazolidinyl, Diazolonyl, N-substituiertes Diazolonyl, 1-Phthalimidinyl, Benzoxanyl, Benzopyrrolidinyl, Benzopiperidinyl, Benzoxolanyl, Benzothiolanyl und Benzothianyl. Außerdem eingeschlossen in den Umfang des Begriffs „Heterocyclyl“ oder „heterocyclisch“ wie hierin verwendet, ist eine Gruppe, in welcher ein nichtaromatischer, Heteroatom-enthaltender Ring an einen oder mehrere aromatische oder nichtaromatische Ringe kondensiert ist, wie in einem Indolinyl, Chromanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydrochinolinyl, wobei sich das Radikal oder die Verknüpfungsstelle am nichtaromatischen, Heteroatom-enthaltenden Ring befindet. Der Begriff „Heterocyclus“, Heterocyclyl“ oder „heterocyclisch“, egal ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, bezieht sich auch auf Ringe, welche gegebenenfalls substituiert sind.

[0022] Der Begriff „Heteroaryl“, entweder allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, wie in „Hete-

roaralkyl" oder Heteroarylalkoxy", bezieht sich auf heteroaromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern. Zu Beispielen von Heteroarylringen zählen 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. Außerdem eingeschlossen in den Umfang des Begriffs „Heteroaryl", wie hierin verwendet, ist eine Gruppe, in welcher ein Heteroatomring an einen oder mehrere aromatische oder nichtaromatische Ringe kondensiert ist, wobei sich das Radikal oder die Verknüpfungsstelle am heteroaromatischen Ring befindet. Zu Beispielen zählen Tetrahydrochinoliny, Tetrahydroisochinoliny und Pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. Der Begriff „Heteroaryl" bezieht sich auch auf Ringe, welche gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Heteroaryl" kann austauschbar mit dem Begriff „Heteroarylring" oder dem Begriff „heteroaromatisch" verwendet werden.

[0023] Eine Aryl- (einschließlich Aralkyl, Aralkoxy, Aryloxyalkyl und dergleichen) oder Heteroaryl- (einschließlich Heteroaralkyl und Heteroarylalkoxy und dergleichen) Gruppe kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen geeigneter Substituenten am ungesättigten Kohlenstoffatom einer Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylgruppe zählen ein Halogengengen, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-SR^\circ$, 1,2-Methylenedioxy, 1,2-Ethylenedioxy, geschütztes OH (wie Acyloxy), Phenyl (Ph), substituiertes Ph, $-O(Ph)$, substituiertes $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, substituiertes $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, substituiertes $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ CO_2R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$, $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)R^\circ$, $-C(O)N(R^\circ)_2$, $-OC(O)N(R^\circ)_2$, $-S(O)_2R^\circ$, $-SO_2N(R^\circ)_2$, $-S(O)R^\circ$, $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$, $-NR^\circ SO_2R^\circ$, $-C(=S)N(R^\circ)_2$, $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$, wobei R° Wasserstoff, eine substituierte oder unsubstituierte Aliphatgruppe, ein unsubstituierter Heteroaryl- oder Heterocyclylring, Phenyl (Ph), substituiertes Ph, $-O(Ph)$, substituiertes $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$ oder substituiertes $-CH_2(Ph)$ ist, y 0–6 ist und V eine Linkergruppe ist. Zu Beispielen von Substituenten an der Aliphatgruppe oder dem Phenylring von R° zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogengengen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Halogenalkoxy oder Halogenalkyl.

[0024] Eine Aliphatgruppe oder ein nichtaromatischer heterocyclischer Ring kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen geeigneter Substituenten am gesättigten Kohlenstoff einer Aliphatgruppe oder eines nichtaromatischen heterocyclischen Rings zählen die zuvor für den ungesättigten Kohlenstoff einer Aryl- oder Heteroarylgruppe aufgelisteten und die folgenden: $=O$, $=S$, $=NNHR^*$, $=NN(R^*)_2$, $=N-$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHCO_2(Alkyl)$, $=NNHSO_2(Alkyl)$ oder $=NR^*$, wobei jedes R^* unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer unsubstituierten Aliphatgruppe oder einer substituierten Aliphatgruppe. Zu Beispielen von Substituenten an der Aliphatgruppe zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogengen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Halogenalkoxy oder Halogenalkyl.

[0025] Zu geeigneten Substituenten am Stickstoff eines nichtaromatischen heterocyclischen Rings zählen $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ und $-NR^+SO_2R^+$, wobei R^+ Wasserstoff, eine Aliphatgruppe, eine substituierte Aliphatgruppe, Phenyl (Ph), substituiertes Ph, $-O(Ph)$, substituiertes $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, substituiertes $-CH_2(Ph)$ oder ein unsubstituierter Heteroaryl- oder Heterocyclylring ist. Zu Beispielen von Substituenten an der Aliphatgruppe oder dem Phenylring zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogengen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Halogenalkoxy oder Halogenalkyl.

[0026] Der Begriff „Linkergruppe" oder „Linker" bedeutet einen organischen Anteil, welche zwei Teile einer Verbindung verbindet. Linker bestehen üblicherweise aus einem Atom wie Sauerstoff oder Schwefel, einer Einheit wie $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$ oder einer Atomkette wie einer Alkylidenkette. Die Molekülmasse eines Linkers liegt üblicherweise im Bereich von etwa 14 bis 200, bevorzugt im Bereich von 14 bis 96, mit einer Länge von bis zu etwa 6 Atomen. Zu Beispielen von Linkern zählen eine gesättigte oder ungesättigte C_{1-6} -Alkylidenkette, welche gegebenenfalls substituiert ist, und wobei ein oder zwei gesättigte Kohlenstoffe der Kette gegebenenfalls ersetzt sind durch $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-CONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$ oder $-NHSO_2-$.

[0027] Der Begriff „Alkylidenkette" bezieht sich auf eine gegebenenfalls substituierte, gerade oder verzweigte Kohlenstoffkette, welche vollständig gesättigt sein kann oder eine oder mehrere Einheiten an Unsattheitung

aufweist. Die wahlweisen Substituenten sind die wie zuvor für eine Aliphatgruppe beschrieben.

[0028] Eine Kombination aus Substituenten oder Variablen ist nur dann zulässig, wenn eine solche Kombination in einer stabilen oder chemisch machbaren Verbindung resultiert. Eine stabile Verbindung oder chemisch machbare Verbindung ist eine, bei welcher sich die chemische Struktur nicht wesentlich verändert, wenn sie für mindestens eine Woche bei einer Temperatur von 40°C oder weniger, in Abwesenheit von Feuchtigkeit oder anderen chemisch reaktiven Bedingungen gelagert wird.

[0029] Soweit nicht anders angegeben, sollen die hierin dargestellten Strukturen auch alle stereochemischen Formen der Struktur einschließen, d.h. die R- und S-Konfigurationen für jedes asymmetrische Zentrum. Daher liegen einzelne stereochemische Isomere sowie enantiomere und diastereomere Mischungen der vorliegenden Verbindungen innerhalb des Umfangs der Erfindung. Soweit nicht anders angegeben, sollen die hierin dargestellten Strukturen auch Verbindungen einschließen, welche sich nur in dem Vorhandensein eines oder mehrerer Isotopen-angereicherter Atome unterscheiden. Zum Beispiel liegen Verbindungen, welche die vorliegenden Strukturen außer dem Ersatz eines Wasserstoffs durch ein Deuterium oder Tritium oder dem Ersatz eines Kohlenstoffs durch einen ^{13}C - oder ^{14}C -angereicherten Kohlenstoff aufweisen, innerhalb des Umfangs dieser Erfindung.

[0030] Verbindungen der Formel I oder Salze davon können in Zusammensetzungen formuliert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung eine pharmazeutische Zusammensetzung. In einer Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung eine Menge des Proteinkinaseinhibitors, welche wirksam ist, um eine Proteinkinase, insbesondere GSK-3, in einer biologischen Probe oder in einem Patienten zu hemmen. In einer weiteren Ausführungsform können Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, welche eine Menge des Proteinkinaseinhibitors enthalten, die wirksam ist, um einen GSK-3-vermittelten Zustand zu behandeln oder zu verhindern, und ein pharmazeutisch akzeptablen Träger, Adjuvans oder Vehikel für die Verabreichung an einen Patienten formuliert werden.

[0031] Der Begriff „GSK-3-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ wie hierin verwendet, steht für jede Erkrankung oder einen anderen gesundheitsschädlichen Zustand oder Status, von dem bekannt ist, dass GSK-3 eine Rolle spielt. Zu solchen Erkrankungen oder Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Diabetes, Alzheimer-Krankheit, Huntington-Krankheit, Parkinson-Krankheit, AIDS-assoziierte Demenz, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose (MS), Schizophrenie, Kardiomyzyten-Hypertrophie, Reperfusion/Ischämie und Calvities.

[0032] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung daraus zur Verwendung beim Verbessern der Glycogensynthese und/oder Senken des Blut-Glucosespiegels bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist für Diabetespatienten von besonderem Nutzen. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Produktion des hyperphosphorylierten Tau-Proteins, welcher beim Anhalten oder Verlangsamen des Fortschreitens der Alzheimer-Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft die Hemmung der Phosphorylierung von β -Catenin, was bei der Behandlung von Schizophrenie von Nutzen ist.

[0033] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Hemmung der GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Inkontaktbringen der biologischen Probe mit einem GSK-3-Inhibitor der Formel I aufweist.

[0034] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche die Verbindung aufweist, zur Verwendung beim Hemmen der Aurora-2-Aktivität bei einem Patienten.

[0035] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-mediierten Erkrankung mit einem Aurora-2-Inhibitor.

[0036] Der Begriff „Aurora-2-vermittelten Zustand“ oder „Erkrankung“ wie hierin verwendet, steht für jede Erkrankung oder einen anderen gesundheitsschädlichen Zustand, von dem bekannt ist, dass Aurora eine Rolle spielt. Der Begriff „Aurora-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für diejenigen Erkrankungen oder Zustände, welche durch die Behandlung mit einem Aurora-2-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählt, ohne Einschränkung, Krebs. Der Begriff „Krebs“ beinhaltet, ohne darauf beschränkt zu sein, die folgenden Krebsarten: Kolon und Eierstock.

[0037] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Hemmung der Aurora-2-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Inkontaktbringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2-Inhibitor der Formel I oder einer Zusammensetzung davon aufweist.

[0038] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer CDK-2-vermittelten Erkrankung mit einem CDK-2-Inhibitor.

[0039] Der Begriff „CDK-2-vermittelten Zustand“ oder „Erkrankung“ wie hierin verwendet, steht für jede Erkrankung oder einen anderen gesundheitsschädlichen Zustand, von dem bekannt ist, dass CDK-2 eine Rolle spielt. Der Begriff „CDK-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für diejenigen Erkrankungen oder Zustände, welche durch die Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Krebs, Alzheimer-Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Zytomegalievirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Alopezie und Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis. Siehe Fischer, P. M. und Lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213–1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. und Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. und Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40–59 (2000).

[0040] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche die Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der CDK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

[0041] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer ERK-2-vermittelten Erkrankung mit einem ERK-2-Inhibitor.

[0042] Der Begriff „ERK-2-vermittelten Zustand“ wie hierin verwendet, steht für jeden Erkrankungszustand oder einen anderen gesundheitsschädlichen Zustand, von dem bekannt ist, dass ERK eine Rolle spielt. Der Begriff „ERK-2-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für diejenigen Erkrankungen oder Zustände, welche durch die Behandlung mit einem ERK-2-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Krebs, Schlaganfall, Diabetes, Hepatomegalie, kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Cardiomegalie, Alzheimer-Krankheit, zystische Fibrose, Viruserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Atherosklerose, Restenose, Psoriasis, allergische Krankheiten einschließlich Asthma, Entzündungen, neurologische Störungen und Hormon-bedingte Erkrankungen. Der Begriff „Krebs“ schließt, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden Krebsarten ein: Brust, Eierstock, Cervix, Prostata, Hoden, Urogenitaltrakt, Ösophagus, Larynx, Glioblastom, Neuroblastom, Magen, Haut, Keratoakanthom, Lunge, Epidermoidkarzinom, Großzell-Karzinom, Kleinzell-Karzinom, Lungenadenokarzinom, Knochen, Kolon, Adenom, Pankreas, Adenokarzinom, Schilddrüse, follikuläres Karzinom, undifferenziertes Karzinom, Papillenkarzinom, Seminom, Melanom, Sarkom, Blasenkarzinom, Leberkarzinom und Gallengänge, Nierenkarzinom, myeloide Erkrankungen, lymphoide Erkrankungen, Hodgkin-Krankheit, Haarzellen, Mundhöhle und Pharynx (oral), Lippen, Zunge, Mund, Rachen, Dünndarm, Kolon-Rektum, Dickdarm, Rektum, Gehirn und zentrales Nervensystem und Leukämie. ERK-2-Proteinkinase und ihre Implikation mit verschiedenen Erkrankungen wurde beschrieben [Boke-meyer 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; Moodlie et al. 1993, *Science*, 260, 1658; Frey und Mulder 1997, *Cancer Res.*, 57, 628; Sivaraman et al. 1997, *J. Clin. Invest.*, 99, 1478; Whelchel et al. 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 16, 589].

[0043] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche die Verbindung enthält, zur Verwendung zum Hemmen der ERK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

[0044] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer AKT-vermittelten Erkrankung mit einem AKT-Inhibitor.

[0045] Der Begriff „AKT-vermittelten Zustand“ wie hierin verwendet, steht für jeden Erkrankungszustand oder einen anderen gesundheitsschädlichen Zustand, von dem bekannt ist, dass AKT eine Rolle spielt. Der Begriff „AKT-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für diejenigen Erkrankungen oder Zustände, welche

durch die Behandlung mit einem AKT-Inhibitor gelindert werden. Zu AKT-vermittelten Erkrankungen oder Zuständen zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, proliferative Erkrankungen, Krebs und neurodegenerative Störungen. Der Zusammenhang von AKT, auch bekannt als Proteinkinase B, mit verschiedenen Erkrankungen wurde beschrieben [Khawaja, A., Nature, S. 33–34, 1990; Zang, Q. Y. et al., Oncogene, 19, 2000; Kazuhiko, N. et al., The Journal of Neuroscience, 20, 2000].

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

[0047] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung zum Behandeln oder Verhindern einer Src-vermittelten Erkrankung mit einem Src-Inhibitor.

[0048] Der Begriff „Src-vermittelter Zustand“ wie hierin verwendet, steht für jeden Erkrankungszustand oder einen anderen gesundheitsschädlichen Zustand, von dem bekannt ist, dass Src eine Rolle spielt. Der Begriff „Src-vermittelter Zustand“ oder „Erkrankung“ steht auch für diejenigen Erkrankungen oder Zustände, welche durch die Behandlung mit einem Src-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Hyperkalzämie, Osteoporose, Osteoarthritis, Krebs, symptomatische Behandlung von Knochenmetastasen und die Pagetsche Krankheit. Die Src-Proteinkinase und ihre Implikation mit verschiedenen Erkrankungen wurde beschrieben [Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Bosachelli, Drugs of the Future 2000, 25 (7), 717 (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res., 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997)].

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

[0050] Der Begriff „pharmazeutisch akzeptabler Träger, Adjuvans oder Vehikel“ bezieht sich auf einen nicht-toxischen Träger, Adjuvans oder Vehikel, welcher/s einem Patienten zusammen mit einer Verbindung dieser Erfindung verabreicht werden kann, und welcher/s die pharmakologische Aktivität davon nicht zerstört.

[0051] Der Begriff „Patient“ schließt humane- und veterinäre Lebewesen ein.

[0052] Der Begriff „biologische Probe“ wie hierin verwendet, schließt, ohne Einschränkung, Zellkulturen und Extrakte davon, Präparate eines Enzyms, welches für eine in vitro Untersuchung geeignet ist, biopsiertes Material erhalten aus einem Säugetier oder Extrakte davon und Blut, Speichel, Urin, Fäzes, Samen, Tränen oder andere Körperflüssigkeiten oder Extrakte davon ein.

[0053] Die wirksame Menge zum Hemmen der Proteinkinase, zum Beispiel GSK-3 und Aurora-2, ist eine Menge, welche die Kinaseaktivität im Vergleich zur Aktivität des Enzyms in Abwesenheit eines Inhibitors messbar hemmt. Es kann jedes beliebige Verfahren zum Bestimmen der Hemmung verwendet werden, wie zum Beispiel die unten beschriebenen biologischen Testbeispiele.

[0054] Zu pharmazeutisch akzeptablen Trägern, welche in diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, wie humanes Serumalbumin, Puffersubstanzen wie Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, partielle Glyceridmischungen aus gesättigten pflanzlichen Fettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte wie Protaminsulfat, Divatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, Kolloidkiesel-erde, Magnesiumtrisilikat, Polyvinylpyrrolidon, Zellulose-basierte Substanzen, Polyethylenglykol, Natriumcarboxymethylzellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Polyethylenglykol und Wollfett.

[0055] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können oral, parenteral, durch Inhalationsspray, topisch, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder über ein implantiertes Reservoir verabreicht werden. Der Begriff „parenteral“ wie hierin verwendet schließt subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekale, intrahepatische, intraläsionale und intrakraniale Injektions- und Infusionstechniken

ein. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen oral, intraperitoneal oder intravenös verabreicht.

[0056] Sterile injizierbare Formen der Zusammensetzungen dieser Erfindung können wässrige oder ölige Suspensionen sein. Diese Suspensionen können gemäß im Stand der Technik bekannter Verfahren unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Benetzungsmittel und Suspendiermittel formuliert werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen parenteral-akzeptablen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel sein, zum Beispiel eine Lösung in 1,3-Butandiol. Zu den akzeptablen Vehikeln und Lösungsmitteln, welche eingesetzt werden können, gehören Wasser, Ringerische Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Außerdem werden sterile, Fettöle als herkömmliche Lösungsmittel oder Suspensionsmedium eingesetzt. Zu diesem Zweck kann jedes beliebige milde Fettöl eingesetzt werden, einschließlich synthetische Mono- oder Diglyceride. Fettsäuren wie Ölsäure und ihre Glycerid-Derivate sind bei der Herstellung von injizierbaren Formen nützlich, wie auch natürliche pharmazeutisch akzeptable Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in ihren polyoxyethylierten Versionen. Diese Öllösungen oder -suspensionen können auch ein langkettiges Alkohol Verdünnungsmittel oder Dispergiermittel wie Carboxymethylzellulose oder ähnliche Dispergiermittel enthalten, welche üblicherweise bei der Formulierung pharmazeutisch akzeptabler Dosierungsformen einschließlich Emulsionen und Suspensionen verwendet werden. Andere häufig verwendete oberflächenaktive Stoffe wie Tweens, Spans und andere Emulgatoren oder Bioverfügbarkeitsverstärker, welche üblicherweise bei der Herstellung pharmazeutisch akzeptabler fester, flüssiger oder anderer Dosierungsformen verwendet werden, kommen zum Zweck der Formulierung zum Einsatz kommen.

[0057] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können oral in einer oral akzeptablen Dosierungsform, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Kapseln, Tabletten, wässrige Suspensionen oder Lösungen verabreicht werden. Im Falle von Tabletten für die orale Anwendung zählen Laktose und Maisstärke zu den für gewöhnlich verwendeten Trägern. Gleitmittel wie Magnesiumstearat werden auch üblicherweise hinzugefügt. Bei der oralen Verabreichung in einer Kapselform zählen Laktose und getrocknete Maisstärke zu nützlichen Verdünnungsmitteln. Werden wässrige Suspensionen für die orale Anwendung benötigt, wird der aktive Wirkstoff mit Emulgier- und Suspendiermitteln kombiniert. Falls gewünscht, können auch bestimmte Süßungs-, Geschmacks- oder Farbmittel hinzugefügt werden.

[0058] Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung in der Form von Suppositorien für die rektale Verabreichung verabreicht werden. Diese können durch Mischen des Wirkstoffes mit einem geeigneten nichtirritierenden Excipienten hergestellt werden, welches bei Raumtemperatur fest, bei Rektaltemperatur jedoch flüssig ist, und deshalb im Rektum schmilzt, um den Arzneistoff freizusetzen. Zu solchen Materialien zählen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglykole.

[0059] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch topisch verabreicht werden, insbesondere wenn das Ziel der Behandlung Bereiche oder Organe einschließt, welche für die topische Anwendung leicht zugänglich sind, einschließlich Erkrankungen des Auges, der Haut oder des unteren Darmtraktes. Geeignete topische Formulierungen sind für jeden/s dieser Bereiche oder Organe leicht herstellbar.

[0060] Die topische Anwendung für den unteren Darmtrakt kann in einer Rektalsuppositorium-Formulierung (siehe oben) oder in einer geeigneten Klistierformulierung erfolgen. Es können auch topisch-transdermale Pflaster verwendet werden.

[0061] Für die topische Anwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Salbe formuliert werden, welche den Wirkstoff in einem oder mehreren Trägern suspendiert oder aufgelöst enthält. Zu Trägern für die topische Anwendung der Verbindungen dieser Erfindung zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Mineralöl, flüssiges Petrolatum, weißes Petrolatum, Propylenglykol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylenverbindung, emulgierendes Wachs und Wasser. Alternativ dazu können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Lotion oder Creme formuliert werden, welche den Wirkstoff in einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern suspendiert oder aufgelöst enthält. Zu geeigneten Trägern zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylsterwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

[0062] Für die ophthalmische Verwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH-Wert angepasster steriler Salzlösung, oder bevorzugt als Lösungen in isotonischer, pH-Wert angepasster steriler Salzlösung, entweder mit oder ohne ein Konservierungsmittel wie Benzylalkoniumchlorid formuliert werden. Alternativ können für ophthalmische Verwendungen die pharmazeutischen Zusammensetzungen auch in einer Salbe wie Petrolatum formuliert werden.

[0063] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch durch nasales Aerosol oder Inhalation verabreicht werden. Solche Zusammensetzungen werden mittels im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung bekannter Verfahren hergestellt und sie können als Lösungen in Salzlösung hergestellt werden, unter Einsatz von Benzylalkohol oder anderen geeigneten Konservierungsmitteln, Absorptionspromotoren zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit, Fluorkohlenwasserstoffen und/oder anderen herkömmlichen Lösungsvermittler- oder Dispergiermitteln.

[0064] Zusätzlich zu den Verbindungen dieser Erfindung können auch pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen dieser Erfindung in den Zusammensetzungen eingesetzt werden, um die zuvor genannten Erkrankungen oder Störungen zu behandeln oder zu verhindern.

[0065] Ein „pharmazeutisch akzeptables Salz“ steht für jedes pharmazeutisch akzeptable Salz einer Verbindung dieser Erfindung, welches bei Verabreichung an einen Empfänger in der Lage ist, entweder direkt oder indirekt eine Verbindung dieser Erfindung oder einen inhibitorisch aktiven Metaboliten oder Rest davon bereitzustellen. Besonders bevorzugte Salze sind diejenigen, welche die Bioverfügbarkeit der Verbindungen dieser Erfindung erhöhen, wenn solche Verbindungen einem Patienten verabreicht werden (z.B. indem sie zulassen, dass eine oral verabreichte Verbindung schneller ins Blut absorbiert wird), oder welche die Bereitstellung der Stammverbindung an ein biologisches Kompartiment (z.B. das Gehirn oder Lymphsystem) relativ zur Stammspezies verbessern.

[0066] Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen dieser Erfindung zählen, ohne Einschränkung, Metallsalze.

[0067] Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen dieser Erfindung zählen diejenigen, welche von pharmazeutisch akzeptablen anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Zu Beispielen von geeigneten sauren Salzen zählen Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzensulfonat, Hydrogensulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Format, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Glycolat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalensulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Salicylat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat. Weitere Säuren wie Oxalsäure können, obwohl sie selbst nicht pharmazeutisch akzeptabel sind, bei der Herstellung von Salzen eingesetzt werden, welche als Zwischenprodukte beim Erhalten der Verbindungen der Erfindung und ihren pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzen von Nutzen sind.

[0068] Zu Salzen abgeleitet von entsprechenden Basen zählen Alkalimetall (z.B. Natrium und Kalium), Erdalkalimetall (z.B. Magnesium), Ammonium und $N^+(C_{1-4}\text{-Alkyl})_4$ -Salze. Diese Erfindung sieht auch die Quaternisierung aller basischer stickstoffhaltiger Gruppen der hierin offenbarten Verbindungen vor. Wasser- oder öllösliche oder dispergierbare Produkte können durch eine solche Quaternisierung erhalten werden.

[0069] Die Menge des Proteinkinaseinhibitors, welche mit den Trägermaterialien kombiniert werden kann, um eine Einzeldosierungsform herzustellen, variiert in Abhängigkeit vom behandelten Patienten und jeweiligen Verabreichungsart. Bevorzugt sollten die Zusammensetzungen so formuliert werden, dass eine Dosierung zwischen 0,01–100 mg/kg Körpergewicht/Tag des Inhibitors an einen Patienten, der diese Zusammensetzungen erhält, verabreicht werden kann.

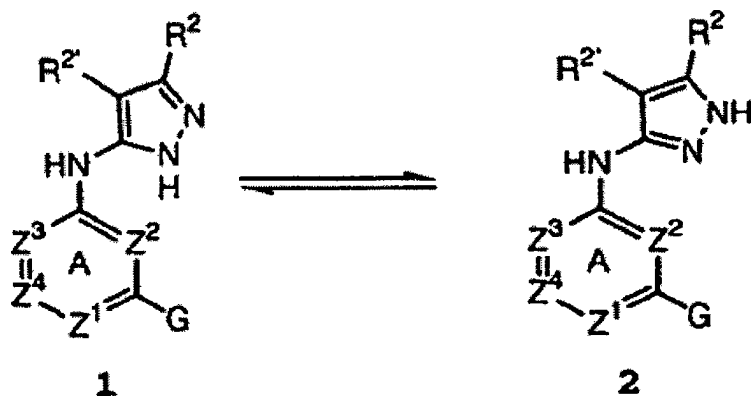
[0070] Es sollte auch verständlich sein, dass ein spezifischer Dosierungs- und Behandlungsplan für jeden einzelnen Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängt, einschließlich der Aktivität der eingesetzten spezifischen Verbindung, dem Alter, dem Körpergewicht, dem allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, Kost, Zeit der Verabreichung, Ausscheidungsrate, Arzneimittelkombination und der Beurteilung des behandelnden Arztes und der Schwere der jeweiligen zu behandelnden Erkrankung. Die Menge des Inhibitors ist auch von der jeweiligen Verbindung in der Zusammensetzung abhängig.

[0071] Abhängig von dem jeweiligen zu behandelnden oder zu verhindernden Proteinkinase-vermittelten Zustand können zusätzliche therapeutische Wirkstoffe, welche normalerweise verabreicht werden, um diesen Zustand zu behandeln oder zu verhindern, zusammen mit den Inhibitoren dieser Erfindung verabreicht werden. Zum Beispiel können bei der Behandlung von Diabetes weitere antidiabetische Wirkstoffe mit den GSK-3-Inhibitoren dieser Erfindung zur Behandlung von Diabetes kombiniert werden. Zu diesen Wirkstoffen zählen, ohne Einschränkung, Insulin oder Insulin-Analoga, in injizierbarer oder Inhalationsform, Glitazone, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, Biguanide, Insulin-Sensibilisatoren und Sulfonylharnstoffe.

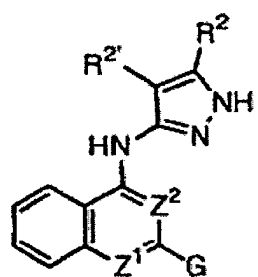
[0072] Zu weiteren Beispielen von Wirkstoffen, mit denen die Inhibitoren dieser Erfindung auch kombiniert werden können, zählen, ohne Einschränkung, chemotherapeutische Wirkstoffe oder andere antiproliferative Wirkstoffe wie Adriamycin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Fluoruracil, Topotecan, Taxol, Interferone und Platin-Derivate, entzündungshemmende Wirkstoffe wie Corticosteroide, TNF-Blocker, IL-1 RA, Azathioprin, Cyclophosphamid und Sulfasalazin; immunmodulatorische und immunsuppressive Wirkstoffe wie Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolat-Mofetil, Interferone, Corticosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin und Sulfasalazin; neurotrophe Faktoren wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren, MAO-Inhibitoren, Interferone, Antikonvulsiva, Ionenkanalblocker, Riluzole und Anti-Parkinsonsche Wirkstoffe; Wirkstoffe zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren, Diuretika, Nitrate, Kalziumkanalblocker und Statine; Wirkstoffe zur Behandlung von Lebererkrankungen wie Corticosteroide, Cholestyramin, Interferone und Antiviruswirkstoffe; Wirkstoffe zur Behandlung von Bluterkrankungen wie Corticosteroide, Antileukämiewirkstoffe und Wachstumsfaktoren; und Wirkstoffe zur Behandlung von Immundefizienzstörungen wie Gamma-Globulin.

[0073] Diese zusätzlichen Wirkstoffe können separat von der den Proteinkinaseinhibitor enthaltenden Zusammensetzung, als Teil eines Mehrfachdosierungsplanes verabreicht werden. Alternativ dazu können diese Wirkstoffe auch Teil einer Einzeldosierungsform sein, u.z. zusammengemischt mit dem Proteinkinaseinhibitor dieser Erfindung in einer einzelnen Zusammensetzung.

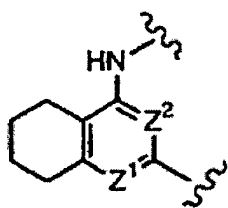
[0074] Verbindungen dieser Erfindung können in alternativen tautomeren Formen vorkommen, wie in Tautomer 1 und 2 unten gezeigt ist. Falls nicht anders angegeben, soll die Darstellung eines der Tautomere das andere mit einschließen.



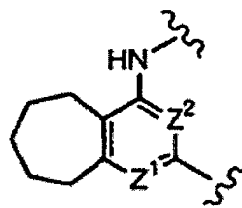
[0075] R^x und R^y (an Position Z^3 bzw. Z^4) können zusammengekommen sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, welcher ein bicyclisches Ringsystem bereitstellt, das Ring A enthält. Bevorzugte R^x/R^y -Ringe beinhalten einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei der R^x/R^y -Ring gegebenenfalls substituiert ist. Beispiele von Ring A-Systemen sind unten durch Verbindung I-A bis I-DD gezeigt, wobei Z^1 Stickstoff oder C(R^9) ist und Z^2 Stickstoff oder C(H) ist.



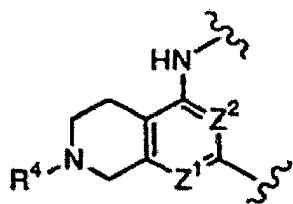
I-A



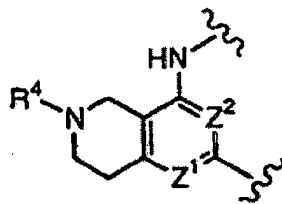
I-B



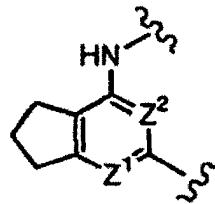
I-C



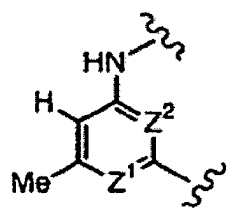
I-D



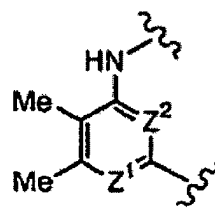
I-E



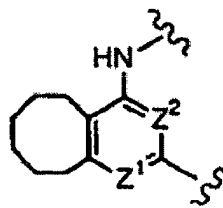
I-F



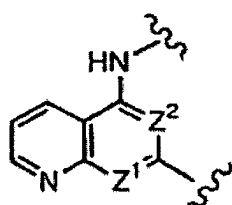
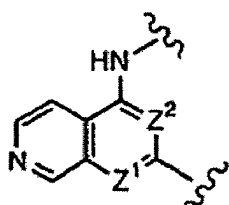
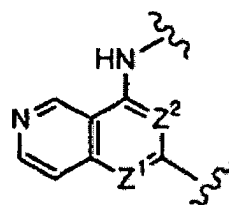
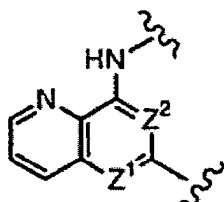
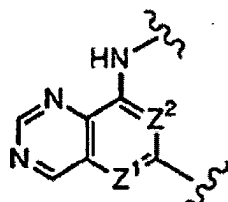
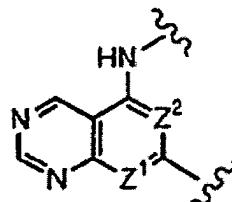
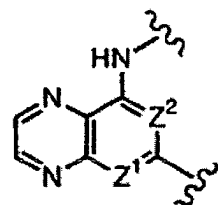
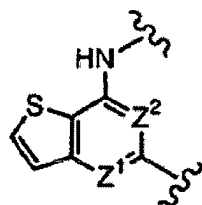
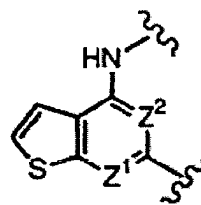
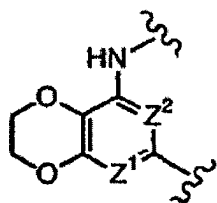
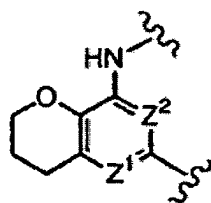
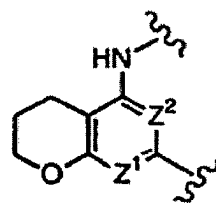
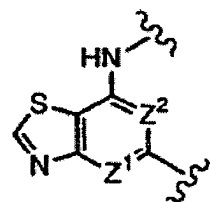
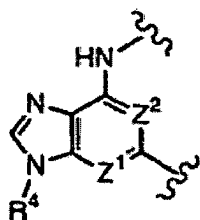
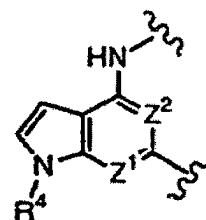
I-G

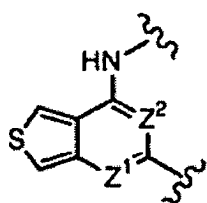
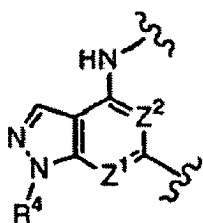
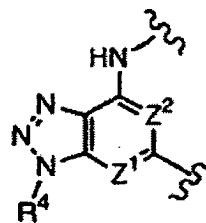
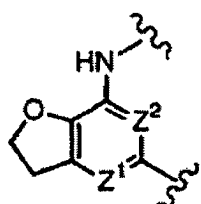
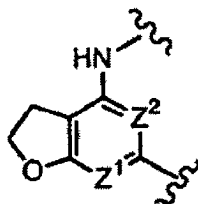
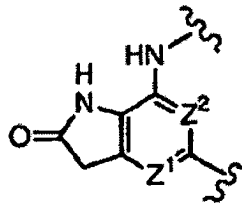


I-H



I-I

**I-J****I-K****I-L****I-M****I-N****I-O****I-P****I-Q****I-R****I-S****I-T****I-U****I-V****I-W****I-X**

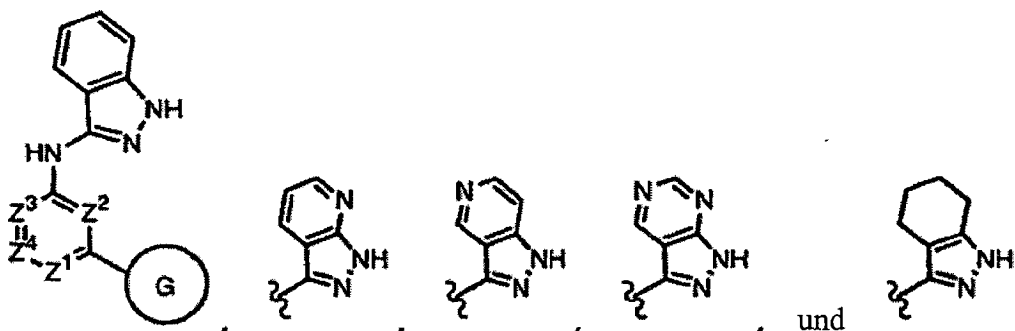
**I-Y****I-Z****I-AA****I-BB****I-CC****I-DD**

[0076] Zu bevorzugten bicyclischen Ring A-Systemen zählen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, I-H, I-I, I-J, I-K, I-L und I-M, mehr bevorzugt, I-A, I-B, I-C, I-F und I-H und am meisten bevorzugt I-A, I-B und I-H.

[0077] Beim monocyclischen Ring A-System zählen zu bevorzugten R^x -Gruppen, wenn vorhanden, Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido oder eine C_{1-4} -Aliphatgruppe wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl oder t-Butyl. Zu bevorzugten R^y -Gruppen, wenn vorhanden, zählt $T-R^3$, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und R^3 ist -R, $-N(R^4)_2$ oder -OR. Zu Beispielen von bevorzugten R^y zählen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Piperidinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl und Methoxymethyl.

[0078] Beim bicyclischen Ring A-System kann der Ring, welcher gebildet wird, wenn R^x und R^y zusammengekommen werden, substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, -Halogen, -OR, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, -CN, $-S(O)R$, $-SO_2R$, -SR, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Aliphath), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ oder $-OC(=O)N(R^4)_2$, wobei R und R^4 wie zuvor definiert sind. Zu bevorzugten R^x/R^y -Ring-Substituenten zählen -Halogen, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN oder $-N(R^4)_2$, wobei R Wasserstoff ist oder eine gegebenenfalls substituierte C_{1-6} -Aliphatgruppe.

[0079] R^2 und R^2 können zusammengekommen sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyclisches Ringsystem bereitgestellt wird, welches einen Pyrazolring enthält. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocycloring, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls substituiert ist. Diese sind in den folgenden Verbindungen der Formel I beispielhaft dargestellt, welche ein Pyrazol-haltiges bicyclisches Ringsystem aufweisen:

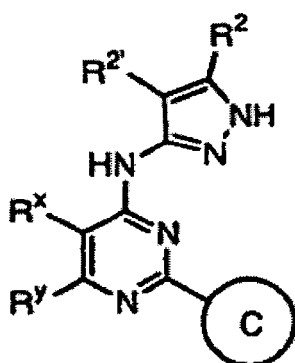


[0080] Zu bevorzugten Substituenten am kondensierten R^2/R^2 -Ring zählen ein oder mehrere der Folgenden: -Halogen, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ -Alkyl, $-C_{1-3}$ -Halogenalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-3}$ -Alkyl), $-CO_2(C_{1-3}$ -Alkyl), -CN, $-SO_2(C_{1-3}$ -Alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ -Alkyl), $-NHC(O)(C_{1-3}$ -Alkyl), $-C(O)NH_2$ und $-CO(C_{1-3}$ -Alkyl), wobei das

(C₁₋₃-Alkyl) am meisten bevorzugt Methyl ist.

[0081] Wenn das Pyrazolringsystem monocyclisch ist, dann zählen zu bevorzugten R²-Gruppen Wasserstoff, C₁₋₄-Aliphath, Alkoxy-carbonyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Phenylaminocarbonyl und (N-Heterocycl)carbonyl. Zu Beispielen solcher bevorzugter R²-Substituenten zählen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Phenyl, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(Cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-Tolyl), CONH(4-Tolyl), CONHCH₃, CO(Morpholin-1-yl), CO(4-Methylpiperazin-1-yl), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂ und CO(Piperidin-1-yl). Eine bevorzugte R²-Gruppe ist Wasserstoff.

[0082] Eine Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, die für die Behandlung von GSK-3-vermittelten Erkrankungen von besonderem Nutzen ist, betrifft Verbindungen der Formel II:



II

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus -R¹ aufweist, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C unabhängig durch -R⁵ substituiert ist, und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert ist;

R¹ ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring, einem 5–6-gliedrigen Heterocyclring oder einer C₁₋₆-Aliphatgruppe, wobei besagte Phenyl Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Oxo oder -R⁸, wobei die C₁₋₆-Aliphatgruppe gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff, oder -R¹ und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring der an Ring C kondensiert ist;

R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus T-R³, oder R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R^x und R^y, durch Oxo oder T-R³ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R^x und R^y, durch R⁴ substituiert ist;

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

R² und R^{2'} unabhängig ausgewählt sind aus -R oder -T-W-R⁶, oder R² und R^{2'} sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen, um einen kondensierten 5–8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R² und R^{2'}, durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R² und R^{2'}, durch R⁴ substituiert ist;

R³ ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphath), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C₁₋₆-Aliphat, C₆₋₁₀-Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen;

jedes R⁴ unabhängig ausgewählt ist aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷, oder zwei R⁴ am gleichen Stickstoff sind zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁵ unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂, oder R⁵ und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

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

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

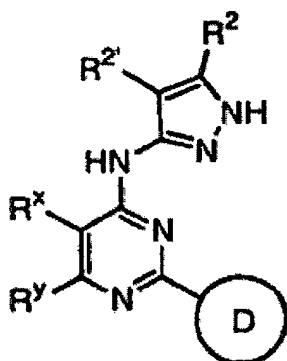
jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengekommen, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder zwei R⁷ am gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ oder -CO₂R⁶.

[0083] Wenn die R^x- und R^y-Gruppe der Formel II zusammengekommen sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann zählen zu bevorzugten R^x/R^y-Ringen ein 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei der R^x/R^y-Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dadurch wird ein bicyclisches Ringsystem bereitgestellt, welches einen Pyrimidinring enthält.

[0084] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel III:



III

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, 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, dann -R⁵ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten Benzoring oder einen 5–8-gliedrigen Carbocyclring zu bilden, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff an dem kondensierten Ring gebildet durch R^x und R^y, durch Oxo oder T-R³ substituiert ist;

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

R² und R^{2'} unabhängig ausgewählt sind aus -R oder -T-W-R⁶, oder R² und R^{2'} mit ihren dazwischenliegenden

Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten 5–8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R^2 und R^2 , durch Halogen, Oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$ oder $-V-R^6$ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R^2 und R^2 , durch R^4 substituiert ist;

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

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

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

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

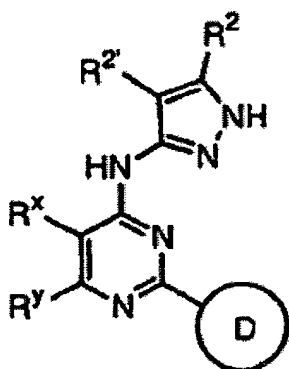
V $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$,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

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

jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -Aliphatgruppe, oder zwei R^6 -Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengekommen, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes R^7 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} -Aliphatgruppe, oder zwei R^7 am gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden.

[0085] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IV:



IV

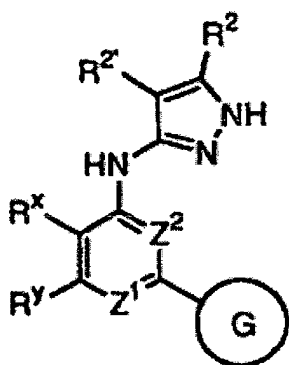
oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem 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, dann $-R^5$ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus $T-R^3$, oder R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 1–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist,

wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring gegebenenfalls und unabhängig durch T-R³ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring durch R⁴ substituiert ist; T eine Valenzbindung oder eine C₁₋₄-Alkylidenkette ist; R² und R^{2'} unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R⁶, R² und R^{2'} mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten 5–8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶; R³ ausgewählt ist aus -R, -Halogen, =O, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂; jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C₁₋₆-Aliphat, C₆₋₁₀-Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen; jedes R⁴ unabhängig ausgewählt ist aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷, oder zwei R⁴ am gleichen Stickstoff sind zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; jedes R⁵ unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂; V -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- oder -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- ist; W -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- oder -CON(R⁶)- ist; jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengekommen, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder zwei R⁷ am gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden.

[0086] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel V:



V

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z¹ N, CR^a oder CH ist, und Z² N oder CH ist, vorausgesetzt dass eines von Z¹ und Z² Stickstoff ist;

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus -R¹ besitzt, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch -R⁵ substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring

zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem 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, dann $-R^5$ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

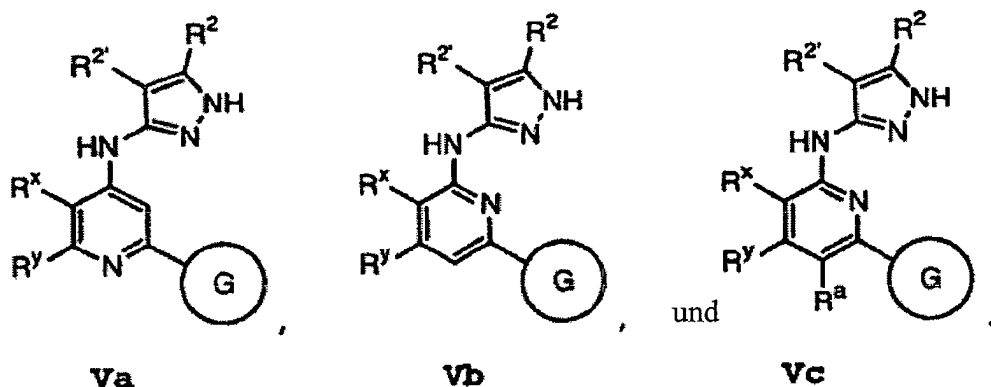
jedes R^7 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} -Aliphatgruppe, oder zwei R^7 am gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

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

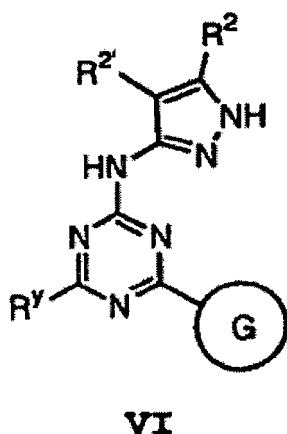
ner gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C_{1-6} -Aliphat, C_{6-10} -Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen.

[0087] Verbindungen der Formel V können durch Spezifizierung von Z^1 und Z^2 wie unten gezeigt dargestellt werden:



[0088] Wenn die R^x - und R^y -Gruppe der Formel V zusammengekommen sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann zählen zu bevorzugten R^x/R^y -Ring ein 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei der R^x/R^y -Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dadurch wird ein bicyclisches Ringsystem bereitgestellt, welches einen Pyridinring enthält.

[0089] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VI:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus $-R^1$ aufweist, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch $-R^5$ substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem 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, dann $-R^5$ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R^1 ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, $-NO_2$, T-V- R^6 , Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring, einem 5–6-gliedrigen Heterocyclring oder einer C_{1-6} -Aliphatgruppe, wobei besagte Phenyl, Heteroaryl- und Heterocyclring jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist, wobei die C_{1-6} -Aliphatgruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff, oder $-R^1$ substituiert ist und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit den dazwischenliegenden

Atomen bilden den Ring der an Ring C kondensiert ist;

R^1 T- R^3 ist;

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

R^2 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W- R^6 , oder R^2 und R^2 mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengenommen sind, um einen kondensierten 5–8-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R^2 und R^2 , durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, - R^7 oder -V- R^6 substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R^2 und R^2 , durch R^4 substituiert ist;

R^3 eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C_{1-6} -Aliphath, C_{3-10} -Carbocyclid, C_{6-10} -Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclidring mit 5–10 Ringatomen ist;

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

jedes R^4 unabhängig ausgewählt ist aus - R^7 , -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Aliphath), -CON(R^7)₂ oder -SO₂R⁷, oder zwei R^4 am gleichen Stickstoff zusammengenommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclid- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R^5 unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R^4)₂, -CON(R^4)₂, -SO₂N(R^4)₂, -OC(=O)R, -N(R^4)COR, -N(R^4)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Aliphath), -N(R^4)N(R^4)₂, -C=NN(R^4)₂, -C=N-OR, -N(R^4)CON(R^4)₂, -N(R^4)SO₂N(R^4)₂, -N(R^4)SO₂R oder -OC(=O)N(R^4)₂, oder R^5 und ein benachbarter Substituent zusammengenommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

V -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R^6)SO₂-, -SO₂N(R^6)-, -N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -N(R^6)CO-, -N(R^6)C(O)O-, -N(R^6)CON(R^6)-, -N(R^6)SO₂N(R^6)-, -N(R^6)N(R^6)-, -C(O)N(R^6)-, -OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO⁷-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)- oder -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)- ist;

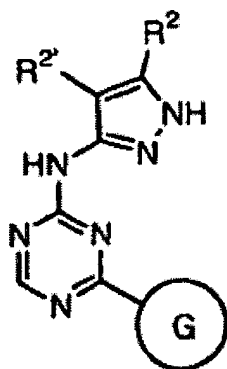
W -C(R^6)₂O-, -C(R^6)₂S-, -C(R^6)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -CO-, -CO₂-, -C(R^6)OC(O)-, -C(R^6)OC(O)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)CO-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)- oder -CON(R^6)-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

jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -Aliphathgruppe, oder zwei R^6 -Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengenommen, um einen 5–6-gliedrigen Heterocyclid- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R^7 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} -Aliphathgruppe, oder zwei R^7 am gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengenommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclid- oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes R^8 unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -Aliphathgruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R^6)₂, -N(R^6)N(R^6)₂, -CN, -NO₂, -CON(R^6)₂ oder -CO₂R⁶.

[0090] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VIa:



VIa

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus -R¹ aufweist, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch -R⁵ substituiert ist und

zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, 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, dann -R⁵ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R¹ ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring, einem 5–6-gliedrigen Heterocyclylring oder einer C₁₋₆-Aliphathgruppe, wobei besagte Phenyl, Heteroaryl- und Heterocyclylringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert ist, wobei die C₁₋₆-Aliphathgruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder -R¹ und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

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

R² und R² mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R² und R², durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R² und R², durch R⁴ substituiert ist;

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

jedes R⁴ unabhängig ausgewählt ist aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertem C₁₋₆-Aliphath), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷, oder zwei R⁴ am gleichen Stickstoff sind zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁵ unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphath), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂, oder R⁵ und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

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

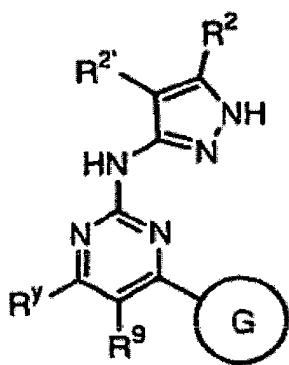
W -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- oder -CON(R⁶)- ist;

jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphathgruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengekommen, um einen 5–6-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphathgruppe, oder zwei R⁷ am gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphathgruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ oder -CO₂R⁶.

[0091] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel VII:

**VII**

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus $-R^1$ aufweist, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch $-R^5$ substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem 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, dann $-R^5$ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

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

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

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

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

R^3 ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C_{1-6} -Carbocyclyl, C_{6-10} -Aryl, 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 ausgewählt aus C_{1-6} -Aliphat, C_{6-10} -Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclylring mit 5–10 Ringatomen;

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

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

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

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

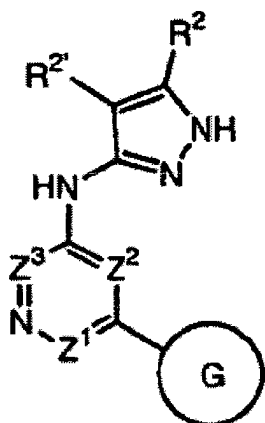
jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff; einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengekommen sind, um einen 5-6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder zwei R⁷ am gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengekommen sind, um einen 5-8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ oder -CO₂R⁶; und

R⁹ ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂.

[0092] Eine weitere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft Verbindungen der Formel VIII:



VIII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z¹ N oder CR⁹ ist, Z² N oder CH ist und Z³ N oder CR^x ist, vorausgesetzt dass eines von Z¹ und Z³ Stickstoff ist; G Ring C oder Ring D ist;

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus -R¹ aufweist, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch -R⁵ substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5-6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0-3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert ist;

Ring D ein 5-7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8-10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl- oder Carbocycl- ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1-4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem beliebigen substituierbaren Ringkohlenstoff durch Halogen, Oxo oder -R⁵ und an jedem beliebigen substituierbaren Ringstickstoff durch -R⁴ substituiert ist, vorausgesetzt, dass, wenn Ring D ein sechsgliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, dann -R⁵ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R¹ ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, -NO₂, T-V-R⁶, Phenyl, einem 5-6-gliedrigen Heteroarylring, einem 5-6-gliedrigen Heterocyclring oder einer C₁₋₆-Aliphatgruppe, wobei besagte Phenyl, Heteroaryl- und Heterocyclringe jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo oder -R⁸ substituiert sind, wobei die C₁₋₆-Aliphatgruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R¹ und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

R^x T-R³ ist;

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

R² und R² unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R² mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, 5-8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring zu bilden, welcher 0-3 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R² und R²

durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶ substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R² und R², durch R⁴ substituiert ist;

R³ ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C₁₋₆-Aliphat, C₆₋₁₀-Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen;

jedes R⁴ unabhängig ausgewählt ist aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷, oder zwei R⁴ am gleichen Stickstoff zusammengekommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁵ unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂, oder R⁵ und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

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

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

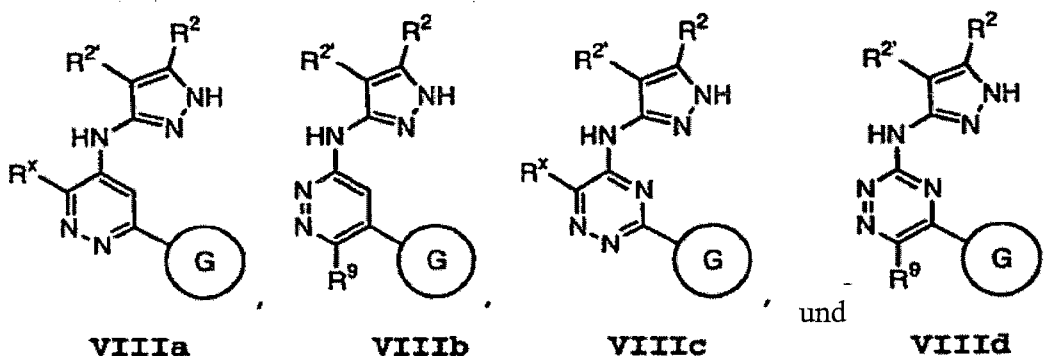
jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengekommen sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder zwei R⁷ am gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengekommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ oder -CO₂R⁶; und

R⁹ ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂.

[0093] Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel VIIIa, VIIIb, VIIIc und VIId wie unten gezeigt:

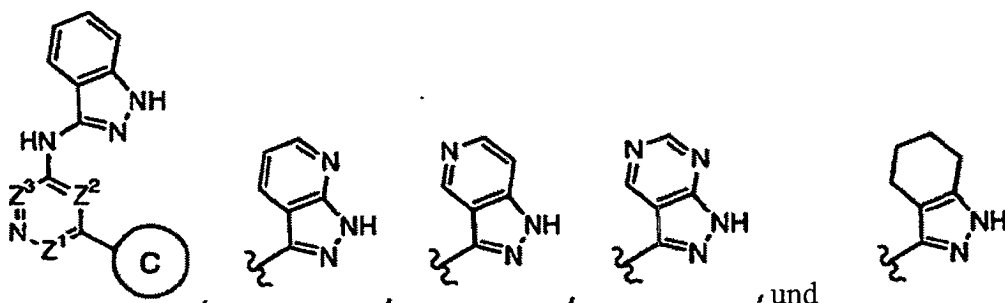


[0094] Zu bevorzugten R^x-Gruppen der Formel VIII zählen T-R³, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methyl ist, und R³ CN, -R oder -OR ist. Wenn R³ -R ist, dann zählen zu bevorzugten R³-Gruppen eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C₁₋₆-Aliphat, Phenyl oder ein 5–6-gliedriger Heteroaryl- oder Heterocyclring. Wenn R³ -OR ist, dann zählen zu bevorzugten R-Gruppen eine gegebenenfalls substituierte Gruppe C₁₋₆-Aliphatgruppe wie Alkyl- oder Dialkylaminoalkyl und Aminoalkyl. Zu Beispielen von bevorzugten R^x zählen Acetamido, CN, Piperidinyl, Piperazinyl, Phenyl, Pyridinyl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Cyclohexyl, Cyclopropyl, Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, NH₂CH₂CH₂NH und NH₂CH₂CH₂O.

[0095] Zu bevorzugten R⁹-Gruppen der Formel VIII, wenn vorhanden, zählen R, OR und N(R⁴)₂. Zu Beispielen

von bevorzugten R^9 zählen Methyl, Ethyl, NH_2 , $NH_2CH_2CH_2NH$, $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$, $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$, (Piperidin-1-yl) CH_2CH_2O und $NH_2CH_2CH_2O$.

[0096] Die R^2 - und $R^{2'}$ -Gruppen der Formel VIII können zusammengekommen werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyclisches Ringsystem bereitgestellt wird, welches einen Pyrazolring enthält. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocycloring. Diese sind in den folgenden Verbindungen der Formel VIII beispielhaft dargestellt, welche ein Pyrazol-enthaltendes bicyclisches Ringsystem aufweisen:



[0097] Zu bevorzugten Substituenten an dem kondensierten $R^2/R^{2'}$ Ring der Formel VIII zählen einer oder mehrere der folgenden: -Halogen, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ -Alkyl, $-C_{1-4}$ -Halogenalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ -Alkyl), $-CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), $-NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl), $-C(O)NH_2$ und $-CO(C_{1-4}$ -Alkyl), wobei das (C_{1-4} -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die (C_{1-4} -Alkyl)-Gruppe Methyl.

[0098] Wenn das Pyrazolringsystem der Formel VIII monocyclisch ist, dann zählen zu bevorzugten R^2 -Gruppen Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphät, Alkoxy-carbonyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Phenylaminocarbonyl und (N-Heterocycl)carbonyl. Zu Beispielen solcher bevorzugter R^2 -Substituenten zählen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Phenyl, CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH_2CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2CH_2NHCOOC(CH_3)_3$, $CONHCH(CH_3)_2$, $CONHCH_2CH=CH_2$, $CONHCH_2CH_2OCH_3$, $CONHCH_2Ph$, $CONH(Cyclohexyl)$, $CON(Et)_2$, $CON(CH_3)CH_2Ph$, $CONH(n-C_3H_7)$, $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$, $CONHCH_2CH(CH_3)_2$, $CON(n-C_3H_7)_2$, $CO(3-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl)$, $CONH(3-Tolyl)$, $CONH(4-Tolyl)$, $CONHCH_3$, $CO(Morpholin-1-yl)$, $CO(4-Methylpiperazin-1-yl)$, $CONHCH_2CH_2OH$, $CONH_2$ und $CO(Piperidin-1-yl)$. Eine bevorzugte R^2 -Gruppe ist Wasserstoff.

[0099] Wenn G Ring C ist, dann sind bevorzugte Ring C-Gruppen der Formel VIII Phenyl und Pyridinyl. Wenn zwei benachbarte Substituenten am Ring C zusammengekommen sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann ist Ring C in einem bicyclischen Ringsystem enthalten. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen ein Benzo- oder Pyridoring. Solche Ringe sind bevorzugt an der Ortho- und Metaposition des Ring C kondensiert. Zu Beispielen bevorzugter bicyclischer Ring C-Systeme zählen Naphthyl und Isochinolinyl. Zu bevorzugten R^1 -Gruppen zählen -Halogen, eine gegebenenfalls substituierte C_{1-6} -Aliphätgruppe, Phenyl, $-COR^6$, OR^6 , $-CN$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NH_2$, $-N(R^6)_2$, $-CO_2R^6$, $-CONH_2$, $-NHCOR^6$, $-OC(O)NH_2$ oder $-NHCO_2R^6$. Wenn R^1 eine gegebenenfalls substituierte C_{1-6} -Aliphätgruppe ist, dann sind die am meisten bevorzugten optionalen Substituenten Halogen. Zu Beispielen bevorzugter R^1 -Gruppen zählen $-CH_3$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $COCH_3$, $-OCH_3$, $-OH$, $-CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CF_2CH_3$, Cyclohexyl, t-Butyl, Isopropyl, Cyclopropyl, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-OC(O)NH_2$, $-NHCO_2CH_3$ und $-OCF_3$.

[0100] Zu bevorzugten R^5 -Substituenten am Ring C, wenn vorhanden, zählen -Halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, gegebenenfalls substituierte C_{1-6} -Aliphätgruppe, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ und $-N(R^4)SO_2R$. Zu bevorzugteren R^5 -Substituenten zählen $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ -Aliphät), $-N(C_{1-4}$ -Aliphät) $_2$, $-O(C_{1-4}$ -Aliphät), C_{1-4} -Aliphät und $-CO_2(C_{1-4}$ -Aliphät). Zu Beispielen solcher bevorzugter R^5 -Substituenten zählen $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NHMe$, NMe_2 , $-OEt$, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl und $-CO_2Et$.

[0101] Wenn G Ring D ist, dann zählen zu den bevorzugten Ring D monocyclischen Ringen der Formel VIII substituierte und unsubstituierte Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl- und Morpholinyl-Ringe. Wenn zwei benachbarte Substituenten am Ring D zusammengekommen sind, um einen kondensierten Ring zu bilden, dann ist das Ring D-System bicyclisch. Zu bevorzugten Ring D bicyclischen Ringen der Formel VIII zählen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, 2,3-Dihy-

dro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinoliny, Chinoliny und Naphthyl. Zu Beispielen bevorzugter bicyclischer Ring D-Systeme zählen Naphthyl und Isochinoliny.

[0102] Zu bevorzugten R⁵-Substituenten am Ring D der Formel VIII zählen -Halogen, -Oxo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -SR, -OR, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe ausgewählt aus 5–6-gliedrigem Heterocycl, C₆₋₁₀-Aryl oder C₁₋₆-Aliph. Zu mehr bevorzugten R⁵-Substituenten zählen -Halogen, -CN, -Oxo, -SR, -OR, N(R⁴)₂, -C(O)R oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe ausgewählt aus 5–6-gliedrigem Heterocycl, C₆₋₁₀-Aryl oder C₁₋₆-Aliph. Zu Beispielen von Ring D-Substituenten zählen -OH, Phenyl, Methyl, CH₂OH, CH₂CH₂OH, Pyrrolidiny, OPh, CF₃, C=CH, Cl, Br, F, I, NH₂, C(O)CH₃, i-Propyl, tert-Butyl, SEt, OMe, N(Me)₂, Methylendioxy und Ethylendioxy.

[0103] Bevorzugte Verbindungen der Formel VIII weisen eines oder mehrere, und bevorzugter alle der Merkmale auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridiny, gegebenenfalls substituiert durch -R⁵, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten darauf ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinoliny- oder Isochinolinyring ausgewählt ist, und R¹ ist Halogen, eine gegebenenfalls substituierte C₁₋₆-Aliphatgruppe, Phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂ oder -NHSO₂R⁶, oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridiny, Piperidiny, Piperaziny, Pyrrolidiny, Thienyl, Azepany, Morpholiny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinoliny, Chinoliny oder Naphthyl-Ring;
- (b) R^x ist T-R³, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist; und
- (c) R² ist Wasserstoff und R² ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl oder eine C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder R² und R² sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen, um einen substituierten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden.

[0104] Mehr bevorzugte Verbindungen der Formel VIII besitzen eines oder mehrere, und mehr bevorzugt alle der Merkmale ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridiny, gegebenenfalls substituiert durch -R⁵, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten darauf ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und R¹ ist Halogen, eine C₁₋₆-Halogenaliphatgruppe, eine C₁₋₆-Aliphatgruppe, Phenyl oder -CN, oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridiny, Piperidiny, Piperaziny, Pyrrolidiny, Morpholiny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, 2,3-Dihydro-1H-isoindolyl, 2,3-Dihydro-1H-indolyl, Isochinoliny, Chinoliny oder Naphthyl;
- (b) R^x ist T-R³, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ ist -CN, -R oder -OR;
- (c) R² ist Wasserstoff und R² ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe ausgewählt aus Aryl oder einer C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder R² und R² sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen, um einen substituierten oder unsubstituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring zu bilden; und
- (d) jedes R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -Halogen, -CN, -NO₂, N(R⁴)₂, einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphatgruppe, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -SO₂N(R⁴)₂ oder -N(R⁴)SO₂R.

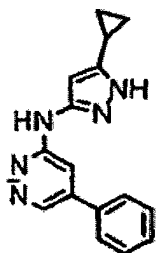
[0105] Noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel VIII besitzen eines oder mehrere, und bevorzugter alle der Merkmale ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^x ist T-R³, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R³ ist -R oder -OR, wobei R eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ausgewählt aus C₁₋₆-Aliph, Phenyl oder einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclring ist;
- (b) Ring C ist ein Phenyl- oder Pyridiny, gegebenenfalls substituiert durch -R⁵, wobei, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten darauf ein bicyclisches Ringsystem bilden, das dann bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist, und R¹ ist Halogen, eine C₁₋₄-Aliphatgruppe gegebenenfalls substituiert mit Halogenen oder -CN; oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituiertes Ring ausgewählt aus Phenyl, Pyridiny, Piperidiny, Piperaziny, Pyrrolidiny, Morpholiny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Chinoliny oder Naphthyl;
- (c) R² und R² sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring gegebenenfalls substituiert mit -Halogen, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄-Alkyl, -C₁₋₄-Halogenalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄-Alkyl), -CO₂(C₁₋₄-Alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄-Alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄-Alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄-Alkyl), -C(O)NH₂ oder -CO(C₁₋₄-Alkyl) zu bilden, wobei das (C₁₋₄-Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist;
- (d) jedes R⁵ ist unabhängig ausgewählt aus -Cl, -F, -CN, CF₃, -NH₂, -NH(C₁₋₄-Aliph), -N(C₁₋₄-Aliph)₂,

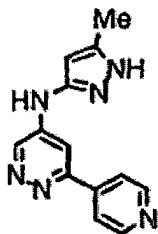
-O(C₁₋₄-Aliphat), C₁₋₄-Aliphat oder -CO₂(C₁₋₄-Aliphat); und
(e) R⁹ ist R, OR oder N(R⁴)₂.

[0106] Repräsentative Verbindungen der Formel VIII sind in Tabelle 7 unten dargelegt.

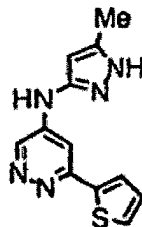
Tabelle 7



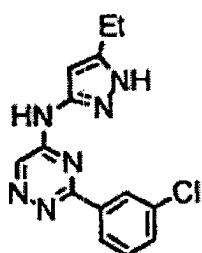
VIII-1



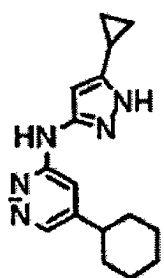
VIII-2



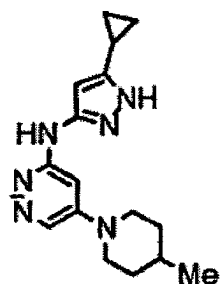
VIII-3



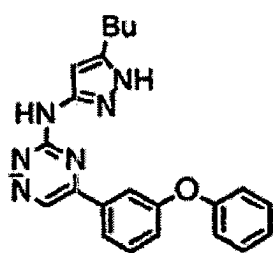
VIII-4



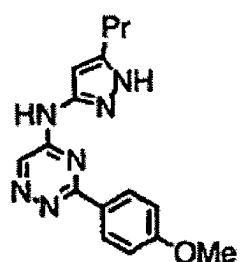
VIII-5



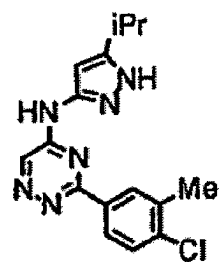
VIII-6



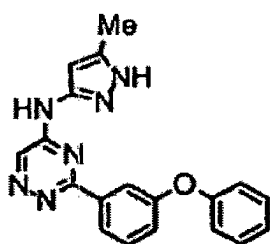
VIII-7



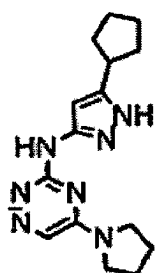
VIII-8



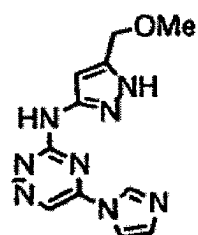
VIII-9



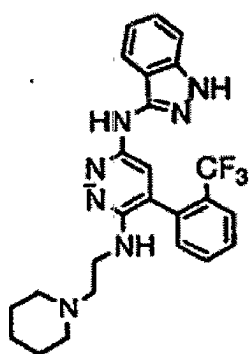
VIII-10



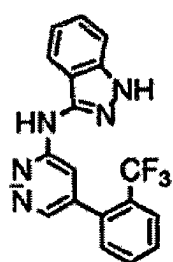
VIII-11



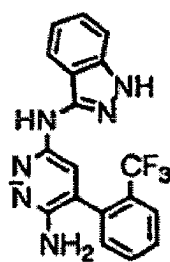
VIII-12



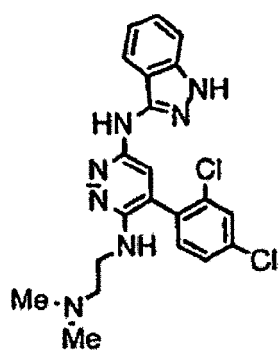
VIII-13



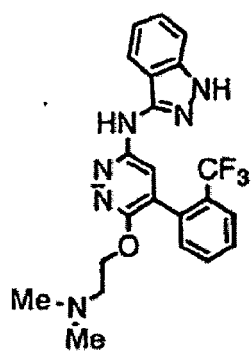
VIII-14



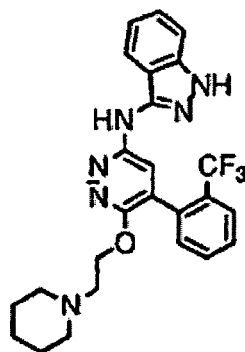
VIII-15



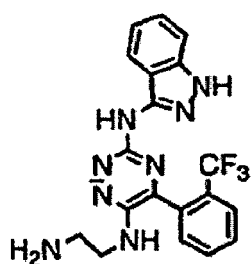
VIII-16



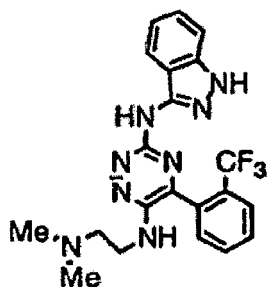
VIII-17



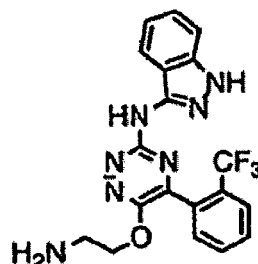
VIII-18



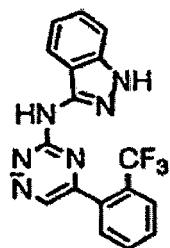
VIII-19



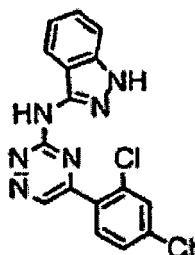
VIII-20



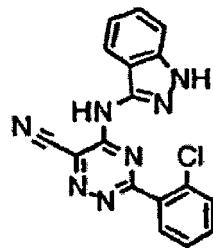
VIII-21



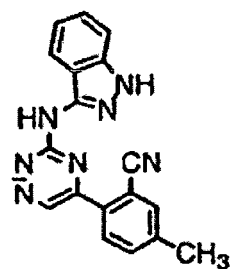
VIII-22



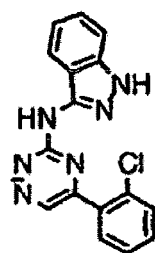
VIII-23



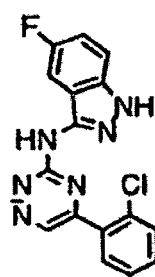
VIII-24



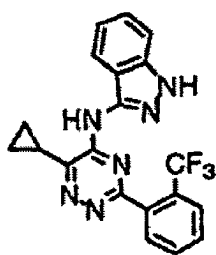
VIII-25



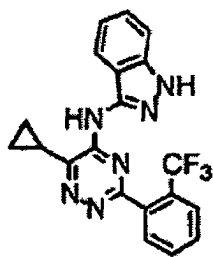
VIII-26



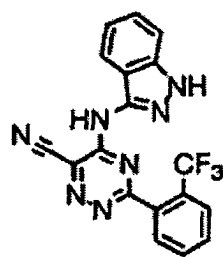
VIII-27



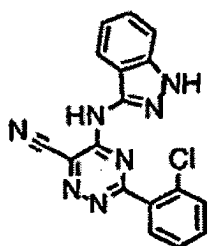
VIII-28



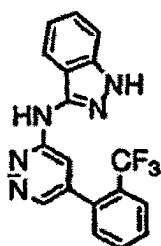
VIII-29



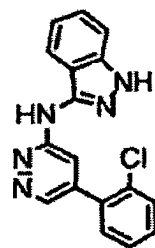
VIII-30



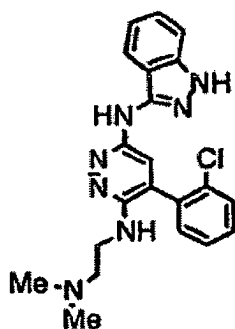
VIII-31



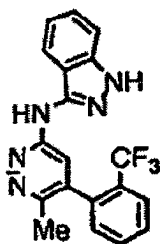
VIII-32



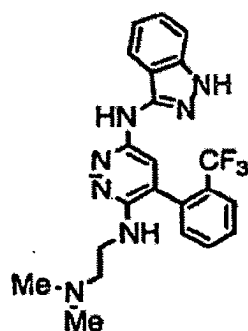
VIII-33



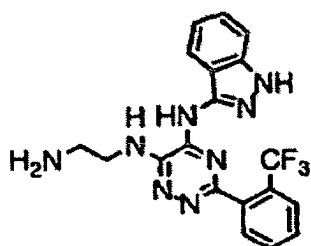
VIII-34



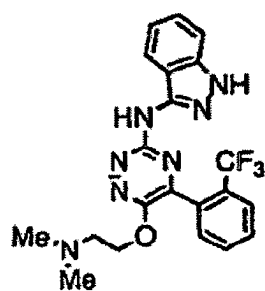
VIII-35



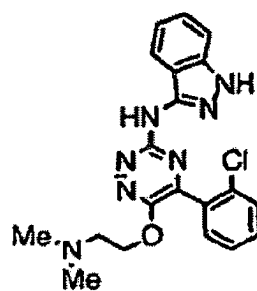
VIII-36



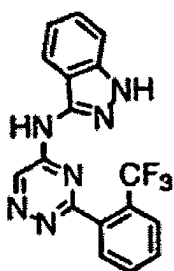
VIII-37



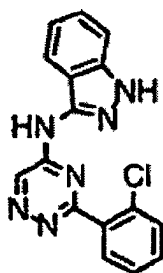
VIII-38



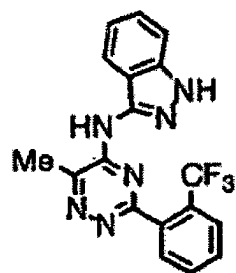
VIII-39



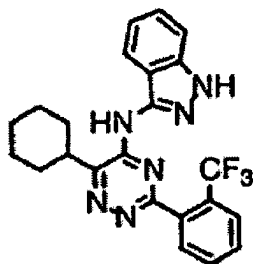
VIII-40



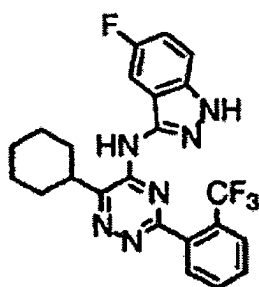
VIII-41



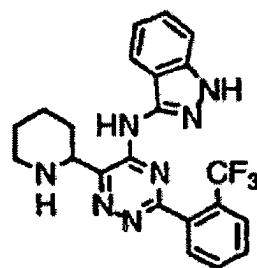
VIII-42



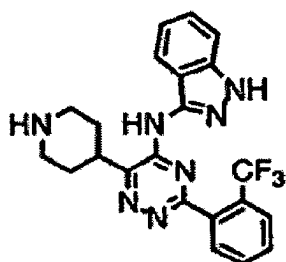
VIII-43



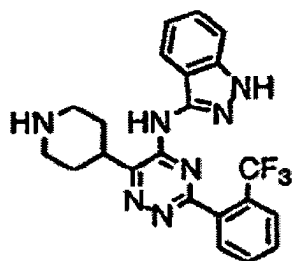
VIII-44



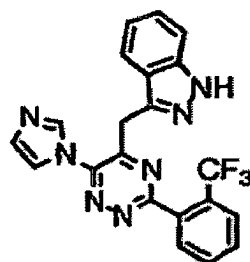
VIII-45



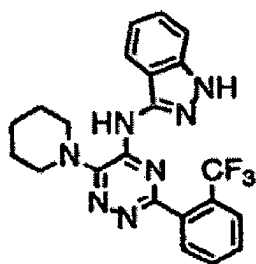
VIII-46



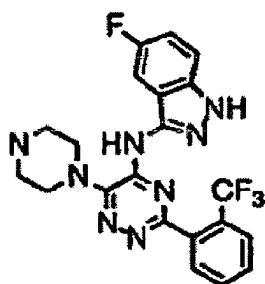
VIII-47



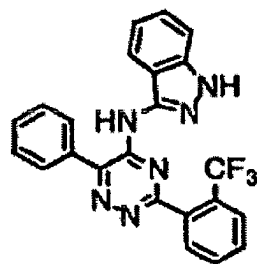
VIII-48



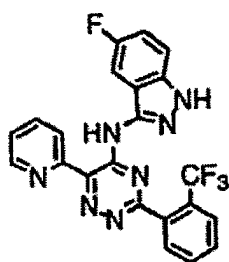
VIII-49



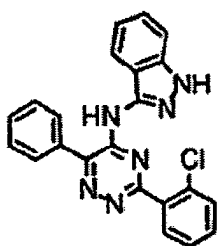
VIII-50



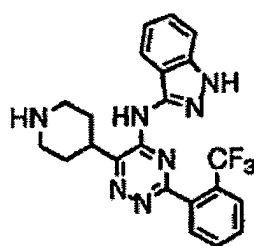
VIII-51



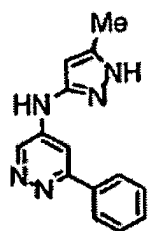
VIII-52



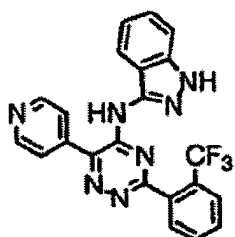
VIII-53



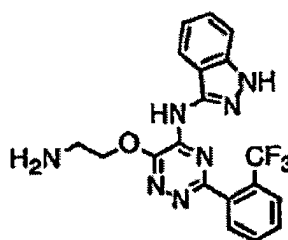
VIII-54



VIII-55



VIII-56



VIII-57

[0107] In einer weiteren Ausführungsform bietet diese Erfindung eine Zusammensetzung bestehend aus einer Verbindung der Formel VIII und einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

[0108] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII aufweist, zur Verwendung zum Hemmen der GSK-3-Aktivität bei einem Patienten.

[0109] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII aufweist, zur Verwendung zum Behandeln einer Erkrankung, welche durch die Behandlung mit einem GSK-3-Inhibitor gelindert wird.

[0110] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII enthält, zur Verwendung zum Verbessern der Glycogensynthese und/oder der Senken des Blutglucosespiegels bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für Diabetespatienten nützlich.

[0111] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII enthält, zur Verwendung zum Hemmen der Produktion des hyperphosphorylierten Tau-Proteins bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders zum Anhalten oder Verlangsamen der Alzheimer-Krankheit nützlich.

[0112] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII enthält, zur Verwendung zum Hemmen der Phosphorylierung von β -Catenin bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für die Behandlung von Schizophrenie nützlich.

[0113] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII umfasst, zur Verwendung bei der Hemmung der Aurora-Aktivität bei einem Patienten.

[0114] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII enthält, zur Verwendung zum Behandeln einer Erkrankung, welche durch die Behandlung mit einem Aurora-Inhibitor gelindert wird. Dieser Aspekt ist besonders bei der Behandlung von Krebs, wie Kolon-, Eierstock- und Brustkrebs nützlich.

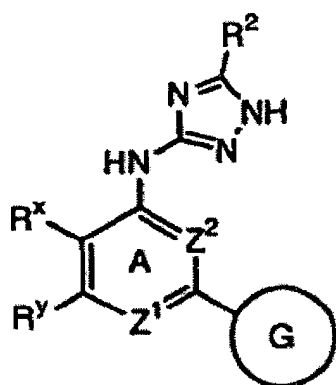
[0115] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII enthält, zur Verwendung zum Hemmen der CDK-2-Aktivität bei einem Patienten.

[0116] Ein weiterer Aspekt betrifft eine Zusammensetzung, welche eine Verbindung der Formel VIII enthält, zur Verwendung, zum Behandeln einer Erkrankung, welche durch die Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor gelindert wird. Dieser Aspekt ist besonders zum Behandeln von Krebs, Alzheimer-Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Cytomegalievirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Alopezie und Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis.

[0117] Ein weiteres Verfahren betrifft die Hemmung der GSK-3-, Aurora- oder CDK-2-Aktivität in einer biologischen Probe, wobei das Verfahren das Inkontaktbringen der biologischen Probe mit dem GSK-3- oder Aurora-Inhibitor der Formel VIII oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon aufweist, und zwar in einer Menge, welche wirksam ist, um GSK-3, Aurora oder CDK-2 zu hemmen.

[0118] Jeder der zuvor genannten Aspekte, welcher auf die Hemmung von GSK-3, Aurora oder CDK-2 gerichtet ist oder auf die Behandlung einer Erkrankung, die dadurch gelindert wird, wird bevorzugt mit einer bevorzugten Verbindung der Formel VIII, wie zuvor beschrieben, ausgeführt.

[0119] Die obigen Verbindungen der Formel I enthalten einen Pyrazolring, welcher die R^2 - und R^2 -Substituenten trägt. Bei ihrer Suche nach weiteren Inhibitoren der Proteinkinasen GSK und Aurora, haben die Anmelder versucht, den Pyrazolanteil der Formel I gegen andere heteroaromatische Ringe auszutauschen. Als eine der effektiveren Pyrazolringersetzungen stellte sich ein Triazolring heraus. Inhibitoren, welche diesen Triazolring aufweisen, sind ansonsten strukturell ähnlich den Verbindungen der Formel I, und werden durch die allgemeine Formel IX dargestellt:



IX

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z^1 Stickstoff oder CR^9 , und Z^2 ist Stickstoff oder CH ist, vorausgesetzt dass zumindest 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 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus $-R^1$ aufweist, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition an Ring C ist unabhängig durch $-R^5$ substituiert ist, und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclylring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem 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, dann $-R^5$ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

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

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

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

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

R^3 ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C₁₋₆-Aliphat, C₆₋₁₀-Aryl, einem Heteroaryling mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyling mit 5–10 Ringatomen;

jedes R⁴ unabhängig ausgewählt ist aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷, oder zwei R⁴ am gleichen Stickstoff zusammengenommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryling zu bilden;

jedes R⁵ unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂, oder R⁵ und ein benachbarter Substituent zusammengenommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

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

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

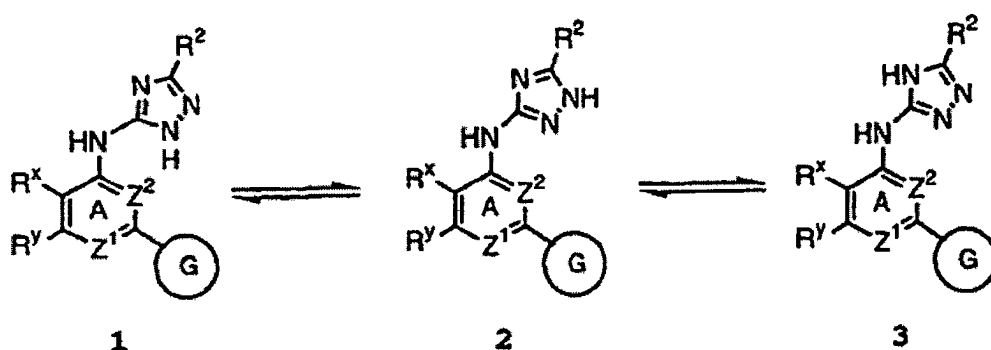
jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengenommen, um einen 5–6-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryling zu bilden;

jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder zwei R⁷ am gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff zusammengenommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryling zu bilden;

jedes R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ oder -CO₂R⁶; und

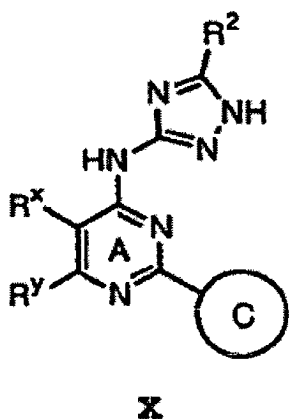
R⁹ ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂.

[0120] Verbindungen der Formel IX können in alternativen tautomeren Formen auftreten, wie in den Tautomeren 1–3 unten gezeigt ist. Falls nicht anders angegeben, soll die Darstellung eines beliebigen dieser Tautomere die anderen beiden mit einschließen.



[0121] Die R^x- und R^y-Gruppen der Formel IX können zusammengenommen werden, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyclisches Ringsystem bereitgestellt wird, welches Ring A enthält. Zu bevorzugten R^x/R^y-Ringern zählen ein 5-, 6-, 7- oder 8-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei der R^x/R^y-Ring gegebenenfalls substituiert ist.

[0122] Eine Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, welche besonders für die Behandlung von GSK-3-vermittelten Erkrankungen nützlich ist, betrifft Verbindungen der Formel X, wobei Ring A ein Pyrimidin-ring ist:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring C ausgewählt ist aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl- oder 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus $-R^1$ aufweist, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch $-R^5$ substituiert ist, und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist;

R^1 ausgewählt ist aus -Halogen, -CN, $-\text{NO}_2$, T-V- R^6 , Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring, einem 5–6-gliedrigen Heterocyclylring oder einer C_{1-6} -Aliphatgruppe, wobei besagte Phenyl, Heteroaryl- und Heterocyclylring jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist, wobei die C_{1-6} -Aliphatgruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R^1 und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit den dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus T- R^3 , oder R^x und R^y mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–8-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Ringheteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei jeder beliebige substituierbare Kohlenstoff am kondensierten Ring, gebildet durch R^x und R^y , durch Oxo oder T- R^3 substituiert ist, und jeder beliebige substituierbare Stickstoff am Ring, gebildet durch R^x und R^y , durch R^4 substituiert ist;

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

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

R^3 ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}$, $-\text{NO}_2$, -CN, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, -SR, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Aliphat), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ oder $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

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

jedes R^4 unabhängig ausgewählt ist aus $-\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$, $-\text{CO}_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Aliphat), $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^7$, oder zwei R^4 am gleichen Stickstoff zusammengekommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R^5 unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, -CN, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, -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 substituiertes C_{1-6} -Aliphat), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ oder $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, oder R^5 und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

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

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

jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -Aliphatgruppe, oder zwei R^6 -Gruppen am gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengekommen sind, um ei-

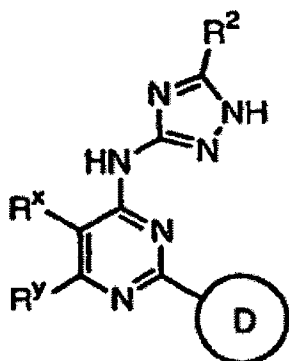
nen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R^7 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} -Aliphatgruppe, oder zwei R^7 am gleichen Stickstoff werden mit dem Stickstoff zusammengekommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

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

[0123] Verbindungen der Formel X sind zu den Verbindungen der Formel II strukturell ähnlich, außer dem Austausch des Pyrazolring-Anteils durch den Triazolring-Anteil. Bevorzugte R^2 , R^x , R^y und Ring C-Gruppen der Formel X sind wie zuvor für die Verbindungen der Formel II beschrieben.

[0124] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft die Verbindungen der Formel XI:



XI

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem 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, dann $-R^5$ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

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

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

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

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

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

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

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

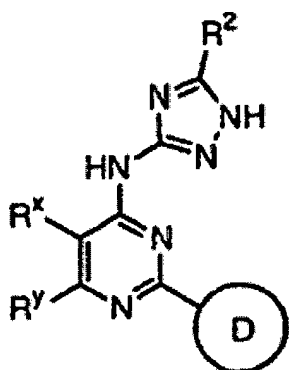
V $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$,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

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

jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -Aliphatgruppe, oder zwei R^6 -Gruppen am gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengekommen sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und
jedes R^7 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} -Aliphatgruppe, oder zwei R^7 am gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengekommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden.

[0125] Verbindungen der Formel XI sind zu den Verbindungen der Formel III strukturell ähnlich, außer dem Austausch des Pyrazolring-Anteils durch den Triazolring-Anteil. Bevorzugte R^2 , R^x , R^y und Ring D-Gruppen der Formel XI sind wie zuvor für die Verbindungen der Formel III beschrieben.

[0126] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft die Verbindungen der Formel XII:



XII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem 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, $-R^5$ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

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

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

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

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

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

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

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

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

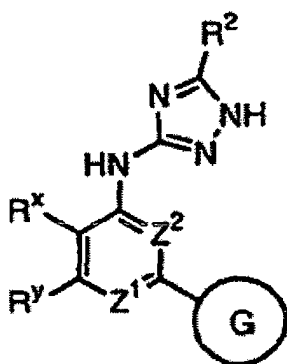
$W-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,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

jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -Aliphatgruppe, oder zwei R^6 -Gruppen am gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengekommen sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes R^7 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} -Aliphatgruppe, oder zwei R^7 am gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengekommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden.

[0127] Verbindungen der Formel XII sind zu den Verbindungen der Formel IV strukturell ähnlich, außer dem Austausch des Pyrazolring-Anteils durch den Triazolring-Anteil. Bevorzugte R^2 , R^x , R^y und Ring D-Gruppen der Formel XII sind wie zuvor für die Verbindungen der Formel IV beschrieben.

[0128] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel XIII:



XIII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z^1 Stickstoff, CR^a oder CH ist, 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 1,2,4-Triazinyl-Ring, wobei der Ring C einen oder zwei Orthosubstituenten unabhängig ausgewählt aus $-R^1$ besitzt, jede beliebige substituierbare Nichtorthokohlenstoffposition am Ring C unabhängig durch $-R^5$ substituiert ist und zwei benachbarte Substituenten am Ring C gegebenenfalls mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengekommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten 5–6-gliedrigen Ring zu bilden, welcher 0–3 Heteroatome ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff aufweist, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls durch Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl- oder Carbocycl- ist, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4-Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei Ring D an jedem 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, dann $-R^5$ an jeder Orthokohlenstoffposition von Ring D Wasserstoff ist;

R^1 ausgewählt ist aus $-Halogen$, $-CN$, $-NO_2$, $T-VR^6$, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring, einem 5–6-gliedrigen Heterocyclring oder einer C_{1-6} -Aliphatgruppe, wobei besagte Phenyl, Heteroaryl- und Heterocyclring jeweils gegebenenfalls durch bis zu drei Gruppen unabhängig ausgewählt aus Halogen, Oxo oder $-R^8$ substituiert ist, wobei die C_{1-6} -Aliphatgruppe gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro oder Sauerstoff substituiert ist, oder R^1 und ein benachbarter Substituent zusammengekommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der an Ring C kondensiert ist;

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

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

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

R^3 ausgewählt ist aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁷)₂;

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C₁₋₆-Aliphat, C₆₋₁₀-Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen;

jedes R⁴ unabhängig ausgewählt ist aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷, oder zwei R⁴ am gleichen Stickstoff zusammengenommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁵ unabhängig ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂, oder R⁵ und ein benachbarter Substituent zusammengenommen mit ihren dazwischenliegenden Atomen bilden den Ring, der mit Ring C kondensiert ist;

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

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

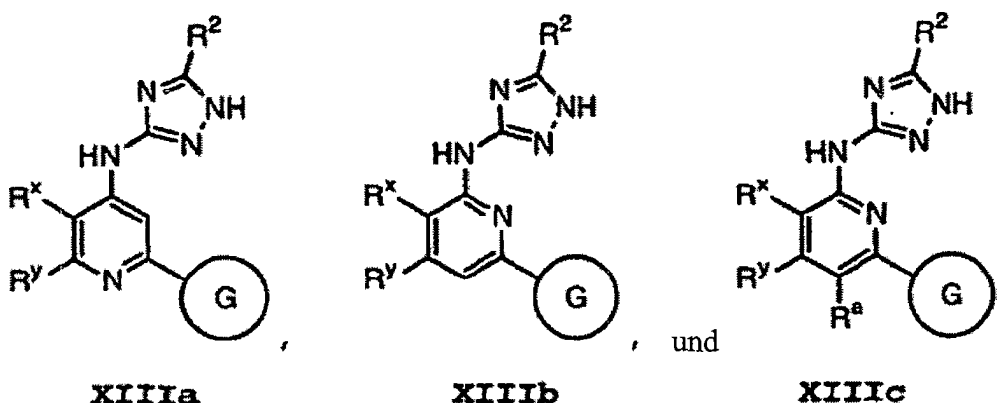
jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom werden mit dem Stickstoffatom zusammengenommen sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-Aliphatgruppe, oder zwei R⁷ am gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengenommen sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R⁸ unabhängig ausgewählt ist aus einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-Aliphatgruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ oder -CO₂R⁶; und

R⁹ ausgewählt ist aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -OC(=O)N(R⁴)₂ oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C₁₋₆-Aliphat, C₆₋₁₀-Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclring mit 5–10 Ringatomen.

[0129] Verbindungen der Formel XIII können durch Spezifizierung von Z¹ und Z² wie unten gezeigt dargestellt werden:

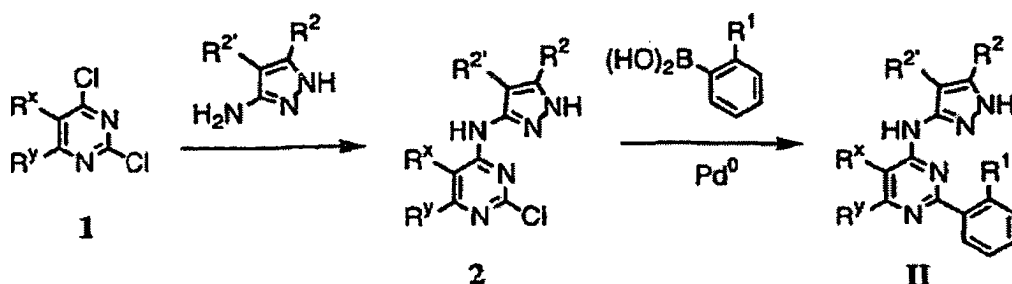


[0130] Verbindungen der Formel XIII sind zu den Verbindungen der Formel V strukturell ähnlich, außer dem Austausch des Pyrazolring-Anteils durch den Triazolring-Anteil. Bevorzugte R², R^x, R^y, R^a und Ring G-Gruppen der Formel XIII sind wie zuvor für die Verbindungen der Formel V beschrieben.

[0131] Die Verbindungen dieser Erfindung können wie durch die Synthetischen Verfahren unten illustriert, durch die hierin beschriebenen Synthetischen Beispiele und durch allgemeine Verfahren, welche dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden.

[0132] Die allgemeinen synthetischen Verfahren unten bieten eine Reihe allgemeiner Reaktionswege, welche verwendet wurden, um Verbindungen dieser Erfindung herzustellen. Die Verfahren A–F sind besonders für die Herstellung von Verbindungen der Formel II nützlich. In den meisten Fällen ist Ring C als ein Phenylring gezeichnet, welcher einen Ortho- R^1 -Substituenten trägt. Jedoch dürfte einem Fachmann klar sein, dass Verbindungen mit anderen Ring C-Gruppen in ähnlicher Weise hergestellt werden können. Zu den Verfahren A–F analoge Verfahren sind für die Herstellung anderer Verbindungen dieser Erfindung nützlich. Die Verfahren F–I unten sind besonders für die Herstellung von Verbindungen der Formel III oder IV nützlich.

Verfahren A



[0133] Verfahren A ist ein allgemeiner Weg für die Herstellung von Verbindungen, wobei Ring C ein Aryl- oder Heteroarylring ist. Die Herstellung des Ausgangs-Dichlorpyrimidin 1 kann auf eine Weise ähnlich der in Chem. Pharm. Bull., 30, 9, 1982, 3121–3124 beschriebenen erreicht werden. Das Chlor an Position 4 des Zwischenproduktes 1 kann durch ein Aminopyrazol oder Aminoindazol ersetzt werden, um Zwischenprodukt 2 auf eine Weise ähnlich der in J. Med. Chem, 38, 3547–3557 (1995) beschriebenen bereitzustellen. Ring C wird dann mittels eines Boronesters unter Palladiumkatalyse eingefügt (siehe Tetrahedron, 48, 37, 1992, 8117–8126). Dieser Verfahren wird durch die folgende Vorgehensweise illustriert.

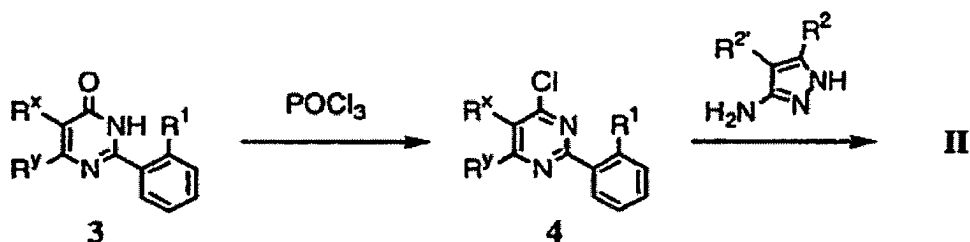
[0134] Eine Suspension aus 1H-Chinazolin-2,4-dion (10,0 g, 61,7 mmol) in POCl_3 (60 ml, 644 mmol) und N,N-Dimethylanilin (8 ml, 63,1 mmol) wird unter Reflux für 2 Stunden erhitzt. Überschüssiges POCl_3 wird unter Vakuum abgedampft, der Rückstand wird in Eis gegossen und das Präzipitat wird durch Filtration gesammelt. Das rohe Feststoffprodukt 2,4-Dichlorchinazolin kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

[0135] Zu einer Lösung aus 2,4-Dichlorchinazolin (3,3 g, 16,6 mmol) in wasserfreiem Ethanol (150 ml) wird 5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl-amin (3,2 g, 32,9 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt und das entstehende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt, mit Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin zu liefern.

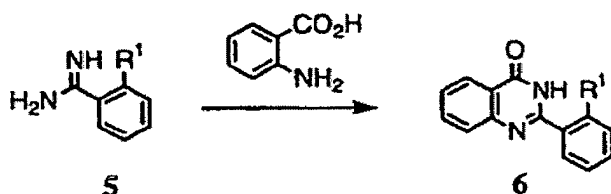
[0136] Zu einer Lösung aus (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-amin (50 mg, 0,19 mmol) in DMF (1,0 ml) werden die gewünschte Arylboronsäure (0,38 mmol), 2 M Na_2CO_3 (0,96 mmol) und Tri-t-Butylphosphin (0,19 mmol) zugegeben. Unter Stickstoff wird in einen Teil $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,011 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird dann für 5 bis 10 Stunden bei 80°C erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser (2 ml) gegossen. Das entstehende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und durch HPLC gereinigt.

Verfahren B

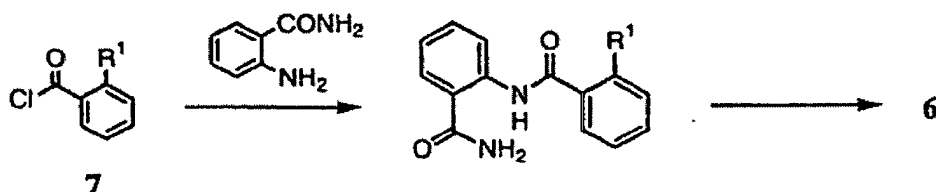
(i)



(ii)



(iii)



[0137] Die Verfahren B bis F beschreiben Wege, bei denen das Pyrazolringsystem nach Ring C eingefügt wird und der Pyrimidinring-Anteil wird zuerst hergestellt. Ein vielseitiges Zwischenprodukt ist das 4-Chlorpyrimidin 4, welches man wie in Verfahren B(i) gezeigt, leicht aus Pyrimidinon 3 gewinnt. Diese Reaktionssequenz ist allgemein für eine Vielzahl von Ring C-Gruppen einschließlich Aliphät, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclen anwendbar. Siehe J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995).

[0138] Bei Chinazolinringsystemen (bei denen R^x und R^y zusammengefasst sind, um einen Benzoring zu bilden) erhält man das nützliche Zwischenprodukt 6 durch Kondensieren einer Anthranilsäure oder ihres Derivats mit einem Benzamidin, 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 erhält man durch bekannte Verfahren erhalten werden. Siehe Aust. J. Chem., 36, 467–474 und J. Med. Chem., 38, 3547–3557 (1995). Das Verfahren B(iii) wird durch die folgende Vorgehensweise illustriert.

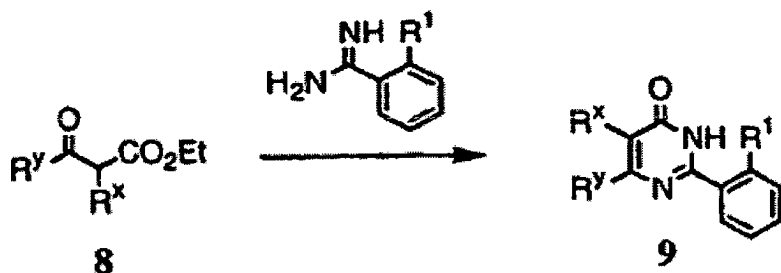
[0139] Zu einer Lösung aus Anthranilamid (33 mmol) in THF und CH_2Cl_2 (1:1, 70 ml) werden bei Raumtemperatur das gewünschte Benzoylchlorid (33 mmol) und Triethylamin (99 mmol) zugegeben. Die Mischung wird für etwa 14 Stunden gerührt. Das entstehende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt, mit CH_2Cl_2 und Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das rohe 2-Benzoylaminobenzamid kann ohne weitere Reinigung direkt für den nächsten Schritt verwendet werden.

[0140] Zu einer Lösung des obigen Rohproduktes (13 mmol) in Ethanol (50 ml) wird bei Raumtemperatur NaOEt (26 mmol) zugegeben. Die Mischung wird unter Reflex für 48 bis 96 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand wird mittels konzentrierter HCl auf pH-Wert 7 neutralisiert. Das Produkt wird dann durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um 2-Phenyl-3H-chinazolin-4-on zu liefern, welches ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

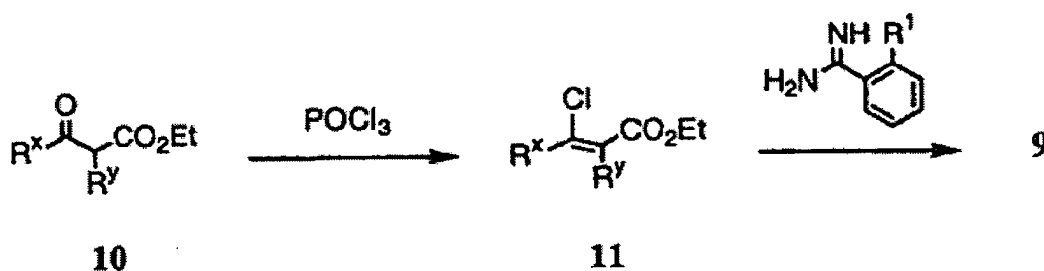
[0141] Zu einer Suspension des obigen Produktes (12 mmol) in POCl_3 (120 mmol) wird Tri-n-propylamin (24 mmol) zugegeben. Die Mischung wird unter Reflex für 1 Stunde erhitzt. Nach der Entfernung des überschüssigen POCl_3 durch Eindampfung wird der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst und mit 1 N NaOH (zweimal) und Wasser (zweimal) gewaschen. Die organische Schicht wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter Vakuum abdampft und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (eluieren mit 10% Ethylacetat in Hexanen) gereinigt, um 4-Chlor-2-arylchinazolin zu ergeben.

[0142] Zu einer Lösung von 4-Chlor-2-arylchinazolin (0,16 mmol) in DMF (oder THF, Ethanol) (1 ml) wird das gewünschte Aminopyrazol oder Aminoindazol (0,32 mmol) zugegeben. Die Mischung wird in DMF (oder THF unter Reflex) für 16 Stunden bei 100 bis 110°C erhitzt (oder in Ethanol für 16 Stunden bei 130–160°C) und dann in Wasser (2 ml) gegossen. Das Präzipitat wird durch Filtration gesammelt und durch HPLC gereinigt.

Verfahren C



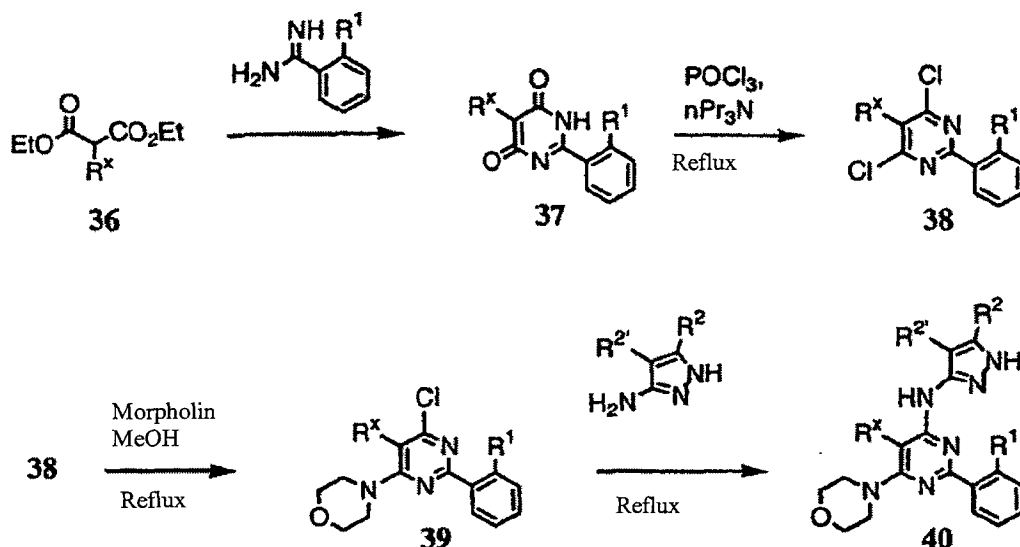
Verfahren D(i)



[0143] Verfahren C und D(i) oben verwenden β -Ketoester 8 bzw. 10 als Pyrimidinonvorläufer. Das Substitutionsmuster der R^x - und R^y -Gruppen am Pyrimidinonring wird umgekehrt, wenn anstelle des entsprechenden β -Ketoesters 10 ein Chlorcrotonat 11 (Synth. Comm., (1986), 997–1002) mit dem gewünschten Benzamidin kondensiert wird. Diese Verfahren werden durch die folgende allgemeine Vorgehensweise illustriert.

[0144] Zu einer Lösung aus einem β -Ketoester (5,2 mmol) und Amidiniumchlorid (5,7 mmol) in Ethanol (5 ml) wird Natriumethoxid (7,8 mmol) zugegeben. Die Mischung wird unter Reflux für 7–14 Stunden erhitzt. Nach dem Eindampfung wird der entstehende Rückstand in Wasser aufgelöst, mit konzentrierter HCl auf pH-Wert 6 angesäuert und dann filtriert, um ein Feststoffprodukt 2-Aryl-3H-pyrimidin-4-on (Ausbeute 75–87%) zu erhalten, welches, falls nötig, durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt werden kann. Zu diesem Pyrimidinon (3,7 mmol) werden POCl_3 (4 ml) und n-Pr₃N (1,4 ml) zugegeben. Die Mischung wird unter Reflux für 1 Stunde erhitzt. Nach dem Eindampfen des überschüssigen POCl_3 wird der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst, mit 1 N NaOH-Lösung (dreimal) und NaHCO_3 (einmal) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Flash-Säulenchromatographie – eluieren mit 10% Ethylacetat in Hexanen – gereinigt, um 2-Aryl-4-chlorpyrimidin als einen blassgelben Sirup zu ergeben. Dieses Rohprodukt kann, wie zuvor beschrieben, mit einem 3-Aminopyrazol oder 3-Aminoindazol behandelt werden.

Verfahren D(ii)



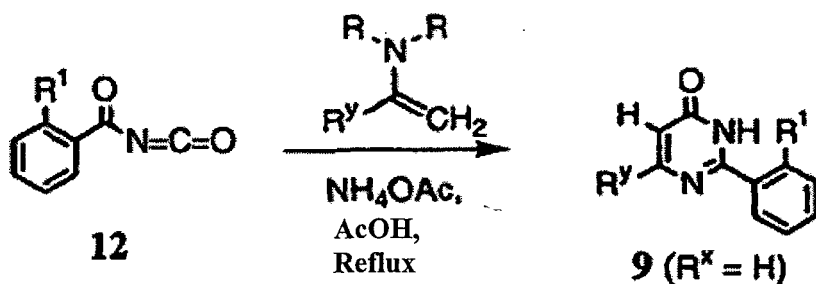
[0145] Das Verfahren D(ii) oben zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen wie Verbindung 40, wobei R^y N(R⁴)₂ ist. Siehe II Farmaco, 52(1), 61–65 (1997). Die Verdrängung der 6-Chlor-Gruppe wird hier unter Verwendung von Morpholin beispielhaft dargestellt. Dieses Verfahren wird durch die folgende Vorgehensweise illustriert.

[0146] Zu einer Lösung aus 2-Methylmalonsäurediethylester (5 mmol) und Natriumethoxid (15 mmol) wird das entsprechende Amidinsalz (5 mmol) in Ethanol (10 ml) zugegeben und die Reaktion unter Reflux für 2–24 Stunden erhitzt. Der Rückstand wird in Wasser aufgelöst und mit 2 N HCl angesäuert. Das entstehende Präzipitat wird abfiltriert und durch Flash-Chromatographie (Ausbeute 5–35%) weiter gereinigt, um das Pyrimidindion 37 zu liefern. Zu 37 (1,6 mmol) werden POCl₃ (32 mmol) und Tri-n-propylamin (6,4 mmol) zugegeben und die Reaktion für 1 Stunde refluxiert. Nach dem Eindampfen des überschüssigen POCl₃ wird der Rückstand in Ethylacetat aufgelöst, mit 1 N NaOH basisch gemacht, getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Substanzen werden getrocknet (Natriumsulfat) und eingedampft. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie liefert Dichlorpyrimidin (38) als ein gelbes Öl mit einer Ausbeute von 23% Ertrag.

[0147] Eine Lösung aus 38 (0,33 mmol) in Methanol (5 ml) wird mit einem Amin behandelt, welches hier mit Hilfe von Morpholin (0,64 mmol) beispielhaft dargestellt ist, und für 1 Stunde refluxiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt, was das Monochlorpyrimidin 39 als ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 75% zu ergeben.

[0148] Das Monochlorpyrimidin 39 (0,19 mmol) kann mit einer 3-Aminopyrazol- oder 3-Aminoindazol-Verbindung behandelt werden, und zwar in einer Weise, welche im Wesentlichen ähnlich den zuvor in Verfahren A und B beschriebenen ist.

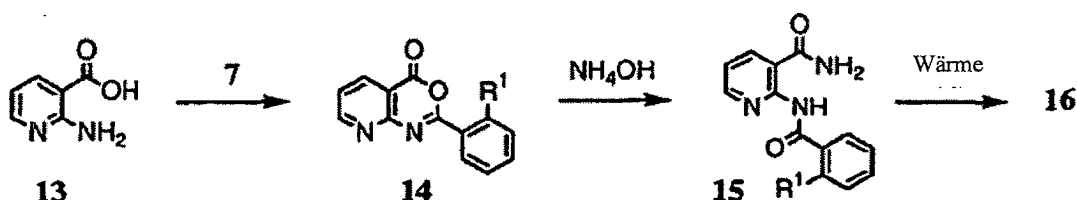
Verfahren E



[0149] Wie durch Verfahren E gezeigt, kann ein Acylisocyanat 12 an ein Enamin kondensiert werden, um Pyrimidinon 9 bereitzustellen (J. Org. Chem. (1993), 58, 414–418; J. Med. Chem. (1992), 35, 1515–1520; J. Org. Chem. 1967, 32, 213–214). Dieses Verfahren wird durch die folgende allgemeine Vorgehensweise illustriert.

[0150] 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 dann der Vorgehensweise von S. Kawamura et al., J. Org. Chem. (1993), 58, 414–418. Zu dem Enamin (10 mmol) in Tetrahydrofuran (30 ml) wird bei 0°C unter Stickstoff tropfenweise über 5 Minuten eine Lösung von Acylisocyanat (10 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) zugegeben. Nach Rühren für 0,5 Stunden wird Essigsäure (30 ml) zugegeben, gefolgt von Ammoniumacetat (50 mmol). Die Mischung wird für 2 Stunden unter kontinuierlicher Entfernung des Tetrahydrofuran refluxiert. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und in Wasser (100 ml) gegossen. Das Präzipitat wird filtriert, mit Wasser und Ether gewaschen und getrocknet, um 2-Aryl-3H-pyrimidin-4-on zu ergeben.

Verfahren F



[0151] Das Verfahren F zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wobei R^x und R^y zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen teilweise ungesättigten, gesättigten oder ungesättigten Ring mit 1–3-Heteroatomen zu bilden. Die Kondensation einer 2-Aminocarbonsäure wie 2-Aminonicotinsäure 13 und einem Säurechlorid 7 liefert ein Oxazinon 14. Die Behandlung von 14 mit Ammoniumhydroxid liefert Benzamid 15, welches zu einem (2)-(substituierten)-Pyrido[2,3-d][1,3]pyrimidin-4-on 16 cyclisiert werden kann. Dieses Verfahren wird durch die folgende Vorgehensweise illustriert.

[0152] 2-(Trifluormethyl)benzoylchlorid (4,2 ml, 29,2 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung von 2-Aminonicotinsäure (2,04 g, 14,76 mmol) in 20 ml Pyridin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 30 Minuten bei 158°C erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktion wird in 200 ml Wasser gegossen und es bildet sich ein Öl, welches sich beim Rühren erstarrt. Der Feststoff wird durch Vakuumfiltration gesammelt und mit Wasser und Diethylether gewaschen. Das Produkt wird getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylphenyl)pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (2,56 g, 60% Ausbeute) zu erhalten, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet werden kann.

[0153] 2-(2-Trifluormethylphenyl)-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-on (2,51 g) in 30% Ammoniumhydroxid (25 ml) wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das resultierende Präzipitat wird filtriert und mit Wasser und Diethylether gespült. Das Präzipitat wird unter Vakuum bei 50°C über Nacht getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylbenzoylamino)-nicotinamid (850 mg, 33% Ausbeute) zu ergeben.

[0154] Das 2-(2-Trifluormethylbenzoylamino)-nicotinamid (800 mg, 2,6 mmol) wird in 10 ml Ethanol aufgelöst. Kaliummethoxid (435 mg, 5,2 mmol) wird zu der Lösung zugegeben, welche für 16 Stunden unter Reflux erhitzt wird. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eindampft, um einen gummiartigen Rückstand zu liefern, welcher in Wasser aufgelöst und mit 10% Natriumhydrogensulfat auf pH-Wert 7 angesäuert wird. Das resultierende Präzipitat wird filtriert und unter Vakuum bei 50°C getrocknet, um 2-(2-Trifluormethylphenyl)-3H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-on zu ergeben.

Verfahren G

[0155] Verfahren G ist analog zu Verfahren B(i) oben. Dieses Verfahren wird durch die folgende allgemeine Vorgehensweise illustriert.

[0156] 2-(3,4-Dichlorphenyl)-3H-chinazolin-4-on (1 g, 3,43 mmol) wird in Phosphoroxychlorid (4 ml) suspendiert und die Reaktionsmischung wird bei 110°C für 3 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel werden dann abgedampft und der Rückstand wird vorsichtig mit einer eiskalten wässrigen, gesättigten NaHCO_3 Lösung behandelt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und mit Ether gewaschen, um 4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-chinazolin als einen weißen Feststoff (993 mg, 93%) zu ergeben.

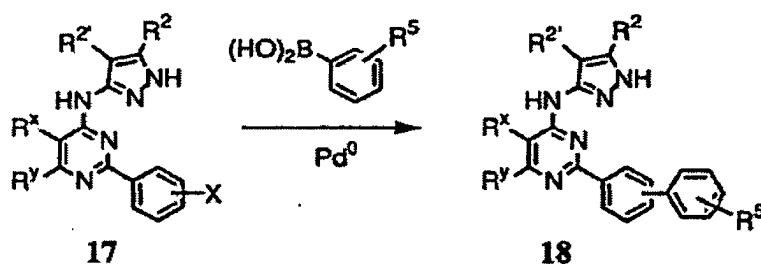
[0157] Zu 4-Chlor-2-(3,5-dichlorphenyl)-chinazolin (400 mg, 1,29 mmol) in THF (30 ml) wird 3-Amino-5-methylpyrazol (396 mg, 2,58 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei 65°C erhitzt. Die Lösungsmittel werden dann abgedampft und der Rückstand mit Ethylacetat zerrieben, filtriert und mit einer mi-

nimalen Menge 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: Schmelzpunkt 274°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,34 (3H, s), 6,69 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,84 (1H, d), 7,96 (2H, d), 8,39 (1H, dd), 8,60 (1H, d), 8,65 (1H, d), 10,51 (1H, s), 12,30 (1H, s); IR (fest) 1619, 1600, 1559, 1528, 1476, 1449, 1376, 1352, 797, 764, 738; MS 370,5 (M + H)⁺.

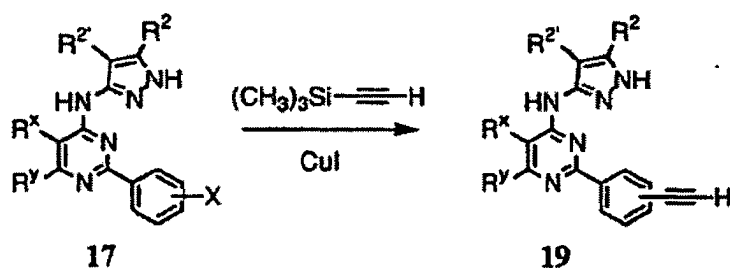
[0158] Das im vorhergehenden Schritt verwendete THF-Lösungsmittel kann durch andere organische Lösungsmittel wie Ethanol, N,N-Dimethylformamid oder Dioxan ersetzt werden.

Verfahren H

(i)



(ii)



[0159] Verfahren H zeigt Wege, wie eine Ring D-Arylgruppe, welche ein Halogengen (X ist Br oder I) trägt, in andere Verbindungen der Formel III umgewandelt werden kann. Verfahren H(i) zeigt eine Phenylboronsäure-Kopplung zu Ring D zur Bereitstellung von Verbindung 18 und Verfahren H(ii) zeigt eine Acetylenkopplung zur Bereitstellung von Verbindung 19. Der Substituent X in Verbindung 17 kann Brom oder Iod sein. Diese Verfahren werden durch die folgenden Vorgehensweisen illustriert.

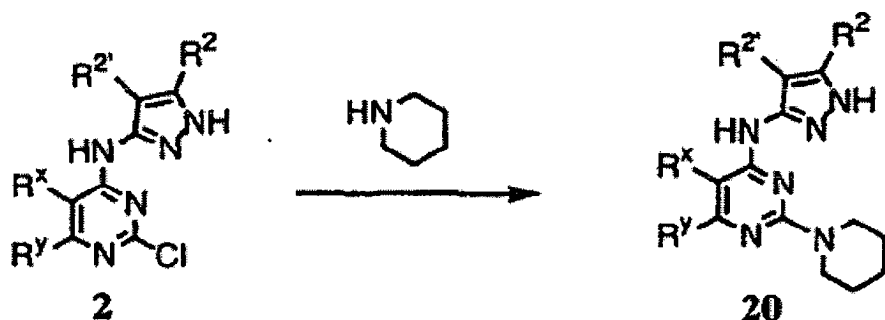
[0160] Verfahren H(i). Zu einer Mischung von [2-(4-Bromphenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (196 mg, 0,51 mmol) und Phenylboronsäure (75 mg, 0,62 mmol) in THF/Wasser (1/1, 4 ml) werden Na₂CO₃ (219 mg, 2,06 mmol), Triphenylphosphin (9 mg, 1/15 Mol-%) und Palladiumacetat (1 mg, 1/135 Mol-%) zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei 80°C erhitzt, die Lösungsmittel werden abgedampft und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Gradient CH₂Cl₂/MeOH) gereinigt, um (2-Biphenyl-4-yl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als einen gelben Feststoff (99 mg, 51%) zu ergeben: ¹H NMR (DMSO) δ 2,37 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,39–7,57 (4H, m), 7,73–7,87 (6H, m), 8,57 (2H, d), 8,67 (1H, d), 10,42 (1H, s), 12,27 (1H, s); MS 378,2 (M + H)⁺.

[0161] Verfahren H(ii). Zu einer Mischung aus [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(PPh₃)₂Cl₂ (4,2 mg, 1/50 Mol-%) und Triethylamin (121 mg, 0,36 mmol) zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei 120°C erhitzt und das Lösungsmittel wird abgedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat zerrieben und das Präzipitat durch Filtration gesammelt.

[0162] Zu dem obigen in THF (3 ml) Präzipitat suspendierten wird Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 1,1 Äquiv) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt und das Lösungsmittel wird abgedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Gradient CH₂Cl₂/MeOH) gereinigt, um [2-(4-Ethynylphenyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin als weißen Feststoff (68 mg,

70%) zu ergeben: ^1H NMR (DMSO) δ 2,34 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,65 (2H, d), 7,84 (2H, m), 8,47 (2H, d), 8,65 (1H, d), 10,43 (1H, s), 12,24 (1H, s); MS 326,1 (M + H) $^+$.

Verfahren I

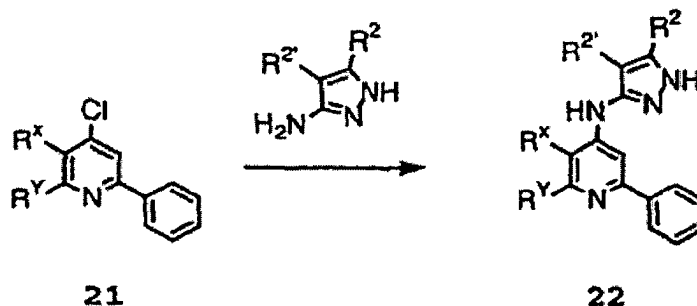


[0163] Verfahren I oben zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wobei Ring D ein Heteroaryl- oder Heterocyclylring ist, welcher über ein Stickstoffatom direkt an die Pyrimidin-2-Position angelagert ist. Die Verdrängung der 2-Chlor-Gruppe, hier mittels Piperidin beispielhaft dargestellt exemplifiziert, kann in einer Weise ähnlich der in J. Med. Chem., 36, 2763–2773 (1995) und J. Chem. Soc., 1766–1771 (1948) beschriebenen durchgeführt werden. Dieses Verfahren wird durch die folgende Vorgehensweise illustriert.

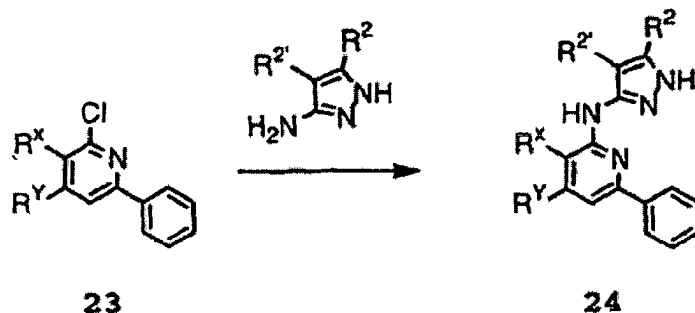
[0164] Zu einer Lösung von (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(1H-indazol-3-yl)-amin (1 Äquivalent, 0,1–0,2 mmol) in N,N-Dimethylacetamid (1 ml) wird das gewünschte Amin (3 Äquivalente) zugegeben. Die entstehende Mischung wird für 6 Stunden bei 100°C gehalten und dann durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt.

Verfahren J

(i)



(ii)



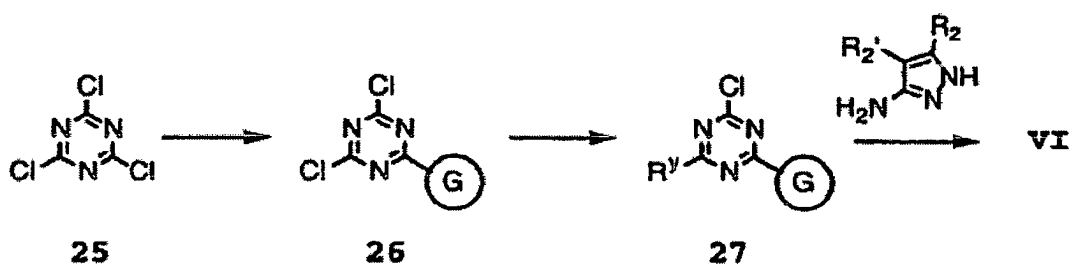
[0165] Verfahren J oben zeigt die Herstellung der Verbindungen der Formel V über die Verdrängung einer Chlorgruppe von einem entsprechend substituierten Pyridylring. Verfahren J(i) ist ein Weg für die Herstellung von Verbindungen der Formel Va (siehe Indian J. Chem. Sect. B, 35, 8, 1996, 871–873). Verfahren J(ii) ist ein Weg für die Herstellung von Verbindungen der Formel Vb (siehe Bioorg. Med. Chem., 6, 12, 1998, 2449–2458).

Der Einfachheit halber sind die Chlorpyridine 21 und 23 mit einem Phenylsubstituenten gezeigt, welcher Ring D der Formel V entspricht. Einem Fachmann dürfte klar sein, dass Verfahren J auch für die Herstellung der Verbindungen der Formel V von Nutzen ist, bei denen Ring D Heteroaryl, Heterocyclyl, Carbocyclyl oder andere Arylringe ist. Verfahren J wird durch die folgenden Vorgehensweisen illustriert.

[0166] Verfahren J(i). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylchinolin-4-yl)amin. Zu 4-Chlor-2-phenylchinolin (J. Het. Chem., 20, 1983, 121–128) (0,53 g, 2,21 mmol) in Diphenylether (5 ml) wurde 3-Amino-5-methylpyrazol (0,43 g, 4,42 mmol) zugegeben und die Mischung wurde unter Rühren über Nacht bei 200°C erhitzt. Zu der abgekühlten Mischung wird Petroleumether (20 ml) zugegeben und das entstehende Rohpräzipitat wird filtriert und weiter mit Petroleumether gewaschen. Der rohe Feststoff wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Gradient DCM-MeOH) gereinigt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff zu ergeben: Schmelzpunkt 242–244°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,27 (3H, s), 6,02 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,53–7,40 (2H, br m), 7,67 (1H, m), 7,92 (1H, m), 8,09 (2H, d), 8,48 (2H, m), 9,20 (1H, s), 12,17 (1H, br s); IR (Feststoff) 1584, 1559, 1554, 1483, 1447, 1430, 1389; MS 301,2 (M + H)⁺.

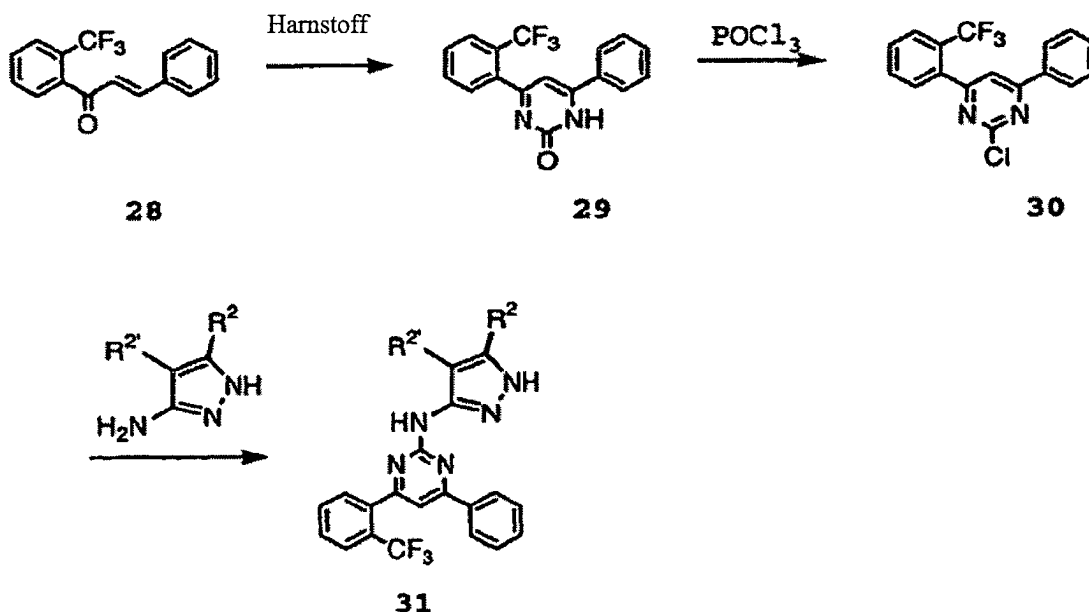
[0167] Verfahren J(ii). (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(3-phenylisochinolin-1-yl)amin. Zu 1-Chlor-3-phenylisochinolin (J. Het. Chem., 20, 1983, 121–128) (0,33 g, 1,37 mmol) in trockenem DMF (5 ml) wurden 3-Amino-5-methylpyrazol (0,27 g, 2,74 mmol) und Kaliumcarbonat (0,57 g, 4,13 mmol) zugegeben und die Mischung wurde unter Reflux für 6 Stunden erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und der Großteil des DMF wird abgedampft. Der Rückstand wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die kombinierten organischen Schichten werden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und konzentriert. Das Rohmaterial wurde durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Gradient DCM-MeOH) gereinigt, um die Titelverbindung als ein farbloses Öl zu ergeben: ¹H NMR (MeOD) δ 2,23 (3H, s), 5,61 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,52 (2H, m), 7,62 (1H, m), 7,81 (1H, m), 8,07 (1H, d), 8,19 (2H, m), 8,29 (1H, s), 8,54 (1H, d); MS 301,2 (M + H)⁺.

Verfahren K



[0168] Verfahren K zeigt einen Weg für die Herstellung von Verbindungen der Formel VI. Ein vielseitiges Ausgangsmaterial ist 2,4,6-Trichlor-[1,3,5]triazin 25, bei welchem die Chlorsubstituenten sequentiell verdrängt werden. Die Verdrängung von einem der Chlore durch ein Aryl-Grignard-Reagens oder eine Arylboronsäure ist in der PCT Patentanmeldung WO 01/25220 und Helv. Chim. Acta, 33, 1365 (1950) beschrieben. Die Verdrängung eines der Chlore durch einen Heteroarylring ist in WO 01/25220; J. Het. Chem., 11, 417 (1974) und Tetrahedron, 31, 1879 (1975) beschrieben. Diese Reaktionen liefern ein 2,4-Dichlor-(6-substituiertes)[1,3,5]triazin 26, welches ein nützliches Zwischenprodukt für die Herstellung der Verbindungen der Formel VI darstellt. Alternativ erhält man Zwischenprodukt 26 durch Herstellung des Triazinrings mittels bekannter Verfahren. 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-disubstituiertes)[1,3,5]triazin 27 bereitzustellen. Die Behandlung von 27 mit einem entsprechenden Aminopyrazol liefert die gewünschte Verbindung der Formel VI.

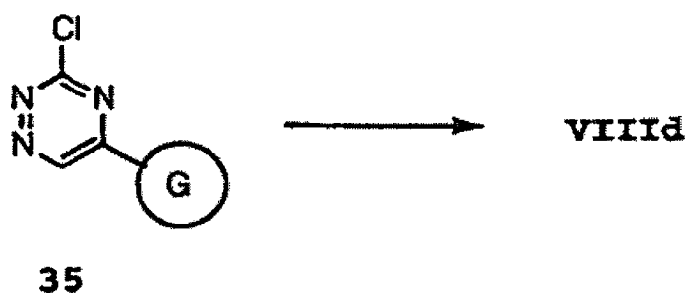
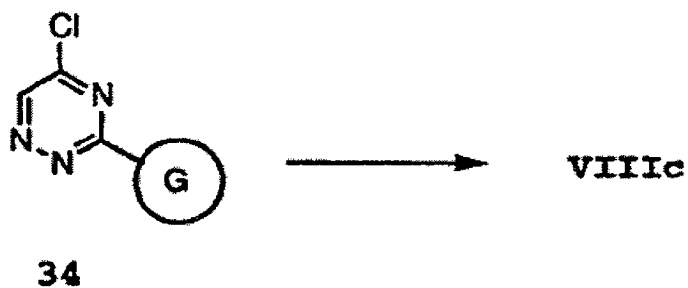
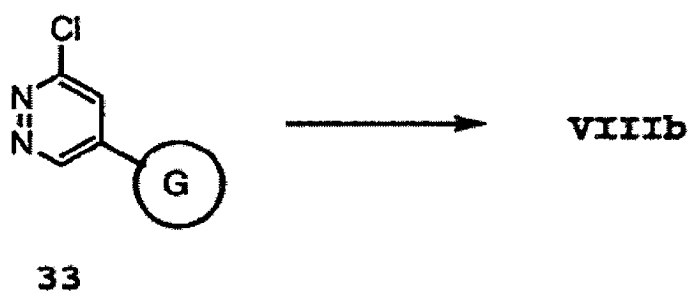
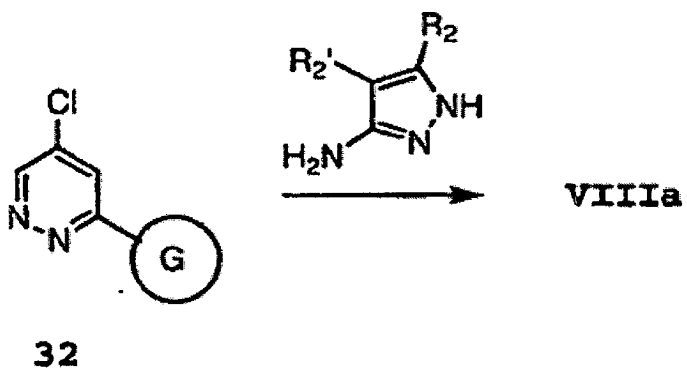
Verfahren L



[0169] Verfahren L zeigt einen Weg für die Herstellung von Verbindungen der Formel VII. Zu Illustrationszwecken dient das Trifluormethylchalkon 28 als ein Ausgangsmaterial, es dürfte jedoch einem Fachmann klar sein, dass anstelle des Trifluormethylphenyls- und der Phenylringe der Verbindung 28 auch andere Ringe verwendet werden können. Substituierte Chalkone können mittels bekannter Verfahren hergestellt werden, zum Beispiel wie in Indian J. Chemistry, 32B, 449 (1993) beschrieben. Die Kondensation eines Chalkons mit Harnstoff liefert das Pyrimidinon 29, welches mit POCl_3 behandelt werden kann, um das Chlorpyrimidin 30 zu erhalten. Siehe J. Chem. Eng. Data, 30(4), 512 (1985) und Egypt. J. Chem., 37(3), 283 (1994). In einem alternativen Ansatz zu Verbindung 30 wird einer der Arylringe, der an das Pyrimidin gebunden ist, durch Verdrängung der 4-Chlor-Gruppe des 2,4-Dichlor-(6-aryl)-pyrimidins durch eine Arylboronsäure mittels eines Palladiumkatalysators wie $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat eingefügt, wie in Bioorg. Med. Lett., 9(7), 1057 (1999) beschrieben. Die Verdrängung des Chlors der Verbindung 30 durch ein entsprechendes Amino-pyrazol liefert. Verbindungen dieser Erfindung wie 31. Der letzte Schritt dieses Verfahrens wird durch die folgende Vorgehensweise illustriert.

[0170] [4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin-2-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin. Zu einer Lösung aus 2-Chlor-4-(4-methylpiperidin-1-yl)-pyrimidin (hergestellt mittels eines Verfahrens ähnlich jenem, welches in Eur. J. Med. Chem, 26(7), 729 (1991) berichtet ist) (222 mg, 1,05 mmol) in BuOH (5 ml) wird 3-Amino-5-methyl-2H-pyrazol (305 mg, 3,15 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wird dann unter Reflux über Nacht erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in einer Ethanol/Wasser Mischung (1/3, 4 ml) aufgelöst. Kaliumcarbonat (57 mg, 0,41 mmol) wird zugegeben und die Mischung wird bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die entstehende Suspension wird filtriert, zweimal mit Wasser gewaschen und zweimal mit Ether gespült, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (143 mg, 50%) zu ergeben: Schmelzpunkt 193–195°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,91 (3H, d), 1,04 (2H, m), 1,67 (3H, m), 2,16 (3H, s), 2,83 (2H, t), 4,31 (2H, m), 6,19 (2H, m), 7,87 (1H, d), 8,80 (1H, br s), 11,71 (1H, s); IR (Feststoff) 1627, 1579, 1541, 1498, 1417, 1388, 1322, 1246; MS 273,3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Verfahren M

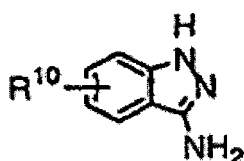


[0171] Verfahren M bietet Wege zum Herstellen von Verbindungen der Formel VIII. Eine allgemeine Vorgehensweise für das Verdrängen des Chlors eines 4-Chlor-6-substituierten-pyridazins 32 mit einem entsprechenden substituierten Pyrazol zur Bereitstellung von VIIIa ist in J. Het. Chem., 20, 1473 (1983) beschrieben. Analoge Reaktionen können wie Folgt durchgeführt werden: (a) mit 3-Chlor-5-substituiertem-pyridazin 33 zur Bereitstellung von VIIIb ist in J. Med. Chem., 41(3), 311 (1998) beschrieben; (b) mit 5-Chlor-3-substituiertem-[1,2,4]triazin 34 zur Bereitstellung von VIIIc ist in Heterocycles, 26(12), 3259 (1987) beschrieben und (c)

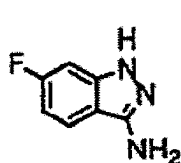
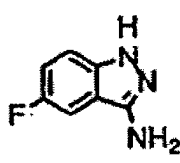
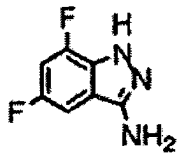
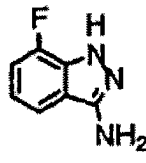
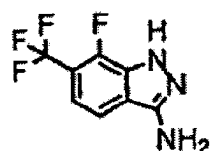
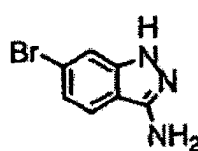
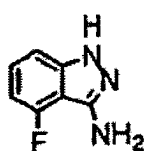
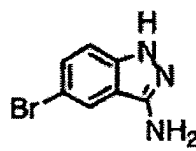
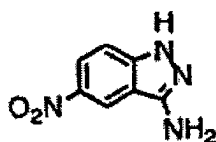
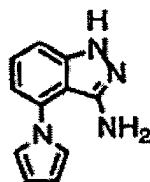
mit 3-Chlor-5-substituiertem-[1,2,4]triazin 35 zur Bereitstellung von VIIIId ist in Pol. J. Chem., 57, 7 (1983), Indian J. Chem. Sect. B, 26, 496 (1987) und Agric. Biol. Chem., 54(12), 3367 (1990) beschrieben. Eine alternative Vorgehensweise zu Verbindungen der Formel VIIIc ist in Indian J. Chem. Sect. B, 29 (5), 435 (1990) beschrieben.

[0172] Verbindungen der Formel IX werden durch Verfahren hergestellt, welche im Wesentlichen jenen ähnlich sind, die oben für die Pyrazol-haltige Verbindungen der Formel I beschrieben wurden. Verfahren A–J können verwendet werden, um die Triazol-haltigen Verbindungen der Formel IX durch Ersetzen der Aminopyrazol-Verbindung mit einer Aminotriazol-Verbindung herzustellen. Solche Verfahren sind spezifisch durch die unten dargelegten Synthetischen Beispiele 415–422 beispielhaft erläutert. Das Aminotriazol-Zwischenprodukt erhält man durch Verfahren, die in J. Org. Chem, USSR, 27, 952–957 (1991) beschrieben sind.

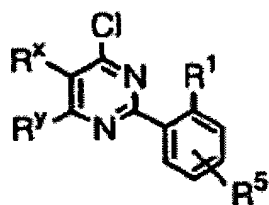
[0173] Bestimmte synthetische Zwischenprodukte, welche für die Herstellung der Proteinkinaseinhibitoren dieser Erfindung von Nutzen sind, sind neu. Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt, der kein Aspekt dieser Erfindung ist, eine 3-Aminoindazol-Verbindung der Formel A:

**A**

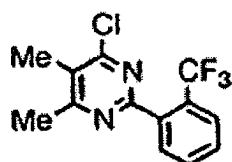
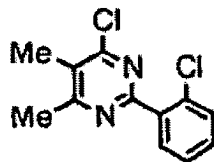
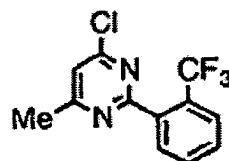
wobei R¹⁰ ein bis drei Substituenten ist, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Fluor, Brom, C₁₋₆-Halogenalkyl, Nitro oder 1-Pyrrolyl. Zu Beispielen solcher Verbindungen zählen Folgende:

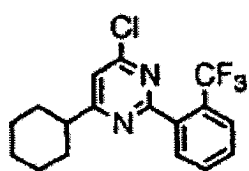
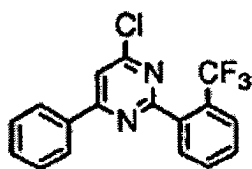
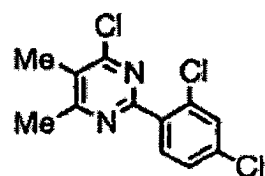
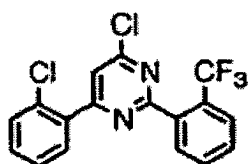
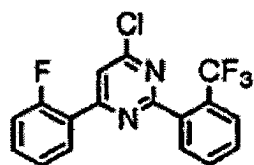
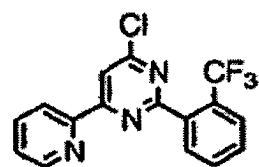
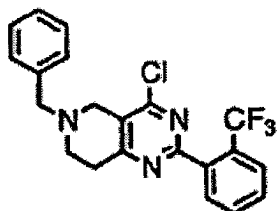
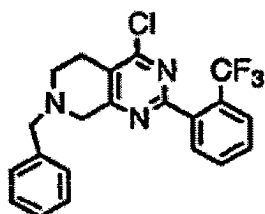
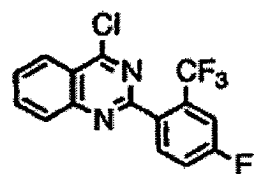
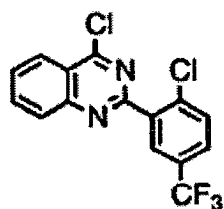
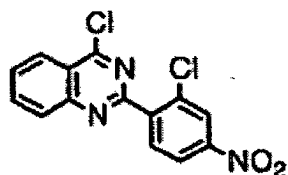
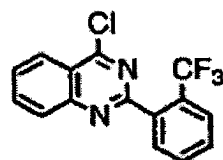
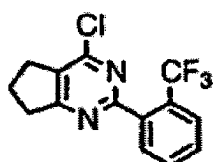
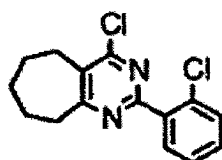
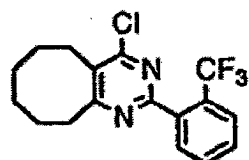
**A1****A2****A3****A4****A5****A6****A7****A8****A9****A10**

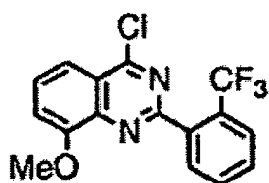
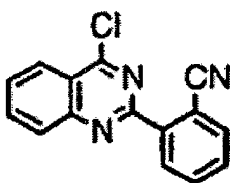
[0174] Ein weiterer Aspekt, der kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft eine 4-Chlorpyrimidin-Verbindung der Formel B:

**B**

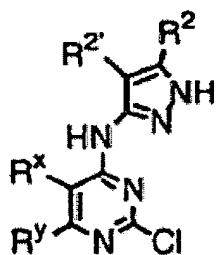
wobei R^x und R^y wie oben definiert sind, R^1 ist ausgewählt aus Cl, F, CF_3 , CN oder NO_2 ; und ist ein bis drei Substituenten, welche jeweils unabhängig ausgewählt sind aus H, Cl, F, CF_3 , NO_2 oder CN, vorausgesetzt, dass R^1 und R^5 nicht gleichzeitig Cl sind. Beispiele von Verbindungen der Formel B sind unten gezeigt:

**B1****B2****B3**

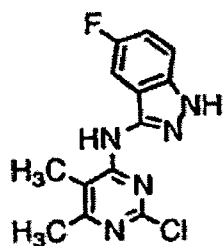
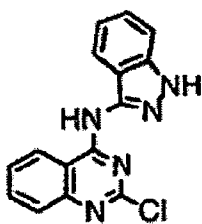
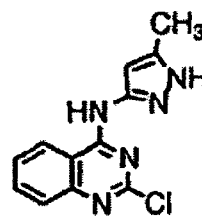
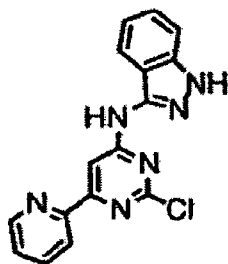
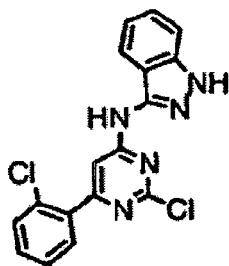
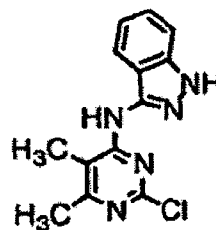
**B4****B5****B6****B7****B8****B9****B10****B11****B12****B13****B14****B15****B16****B17****B18**

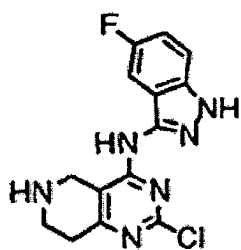
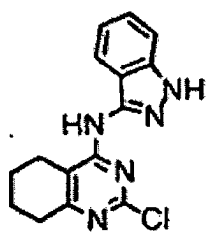
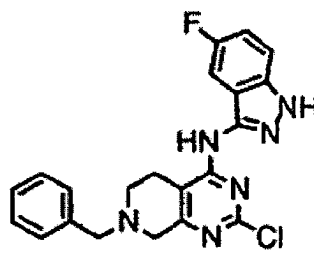
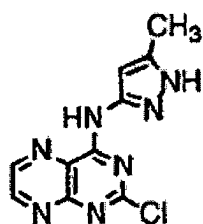
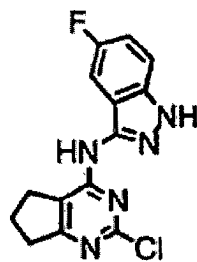
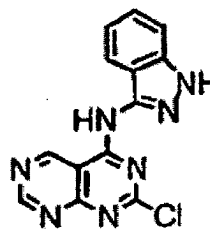
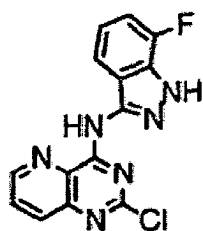
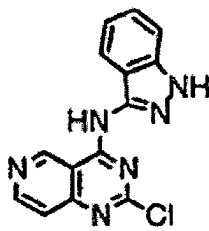
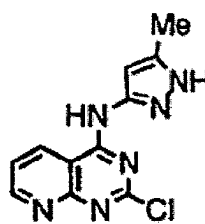
**B19****B20**

[0175] Ein weiterer Aspekt, der kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel C:

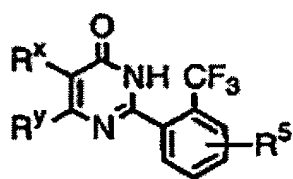
**C**

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

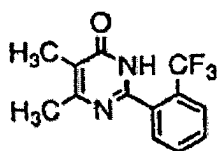
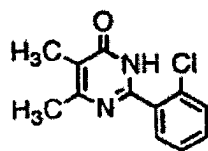
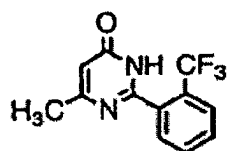
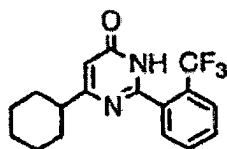
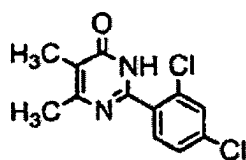
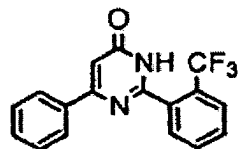
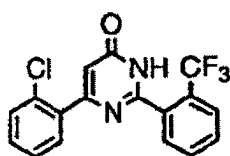
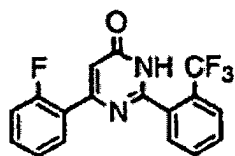
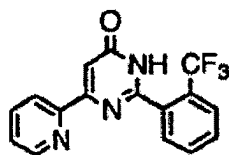
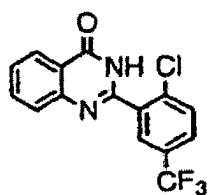
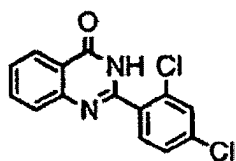
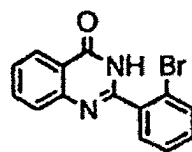
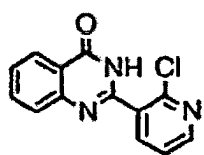
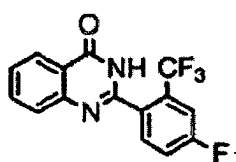
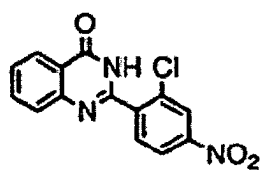
**C1****C2****C3****C4****C5****C6**

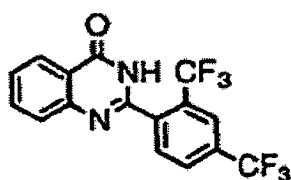
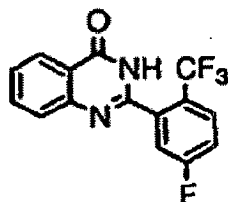
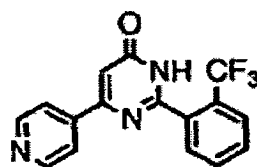
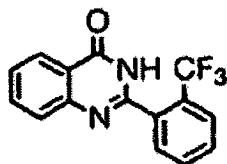
**C7****C8****C9****C10****C11****C12****C13****C14****C15**

[0176] Noch ein weiterer Aspekt, der kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel D:

**D**

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

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

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

[0177] Zum besseren Verständnis der hierin beschriebenen Erfindung sind die folgenden Beispiele dargelegt. Es muss klar sein, dass diese Beispiele lediglich Illustrationszwecken dienen und nicht dahin auszulegen, dass sie dieser Erfindung in irgend einer Weise einschränken.

SYNTHETISCHE BEISPIELE

[0178] Die folgenden HPLC-Verfahren wurden bei der Analyse der Verbindungen wie in den unten dargelegten Synthetischen Beispielen spezifiziert verwendet. Wie hierin verwendet bezieht sich der Begriff „R_t“ auf die Retentionszeit, welche unter Verwendung des spezifizierten HPLC-Verfahrens für die Verbindung beobachtet wurde.

HPLC-Verfahren A:

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

Gradient: 100% Wasser (1% Acetonitril, 0,1% TFA enthaltend) auf 100% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) über 4,0 Minuten, halten bei 100% Acetonitril für 1,4 Minuten und Rückkehr zu den Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 7,0 Minuten. Flussrate: 0,8 ml/Minute.

HPLC-Verfahren B:

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

Gradient: 100% Wasser (1% Acetonitril, 0,1% TFA enthaltend) auf 100% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) über 20 Minuten, halten bei 100% Acetonitril für 7,0 Minuten und Rückkehr zu den Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 31,5 Minuten. Flussrate: 1,0 ml/Minute.

HPLC-Verfahren C:

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

Gradient: 99% Wasser (0,1% TFA), 1% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) auf 50% Wasser (0,1% TFA), 50% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) über 20 Minuten, halten für 8,0 Minuten und Rückkehr zu den Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 30 Minuten. Flussrate: 1,0 ml/Minute.

HPLC-Verfahren D:

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

Gradient: 90% Wasser (0,2% Ameisensäure), 10% Acetonitril (0,1% Ameisensäure enthaltend) auf 10% Wasser (0,1% Ameisensäure), 90% Acetonitril (0,1% Ameisensäure enthaltend) über 5,0 Minuten, halten für 0,8 Minuten und Rückkehr zu den Ausgangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 7,0 Minuten. Flussrate: 1,0 ml/Minute.

HPLC-Verfahren E:

Säule: 50 × 2,0 mm Hypersil C18 BDS; 5 µm.

Gradient: Elution 100% Wasser (0,1% TFA), auf 5% Wasser (0,1% TFA), 95% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) über 2,1 Minuten, Rückkehr zu den Anfangsbedingungen nach 2,3 Minuten. Flussrate: 1,0 ml/Minute.

BIOLOGISCHE TESTS

[0179] Die Aktivität der Verbindungen als Proteinkinaseinhibitoren kann in vitro, in vivo oder in einer Zelllinie untersucht werden. Zu in vitro Untersuchungen zählen Untersuchungen, welche die Hemmung entweder der Phosphorylierungsaktivität oder der ATPase-Aktivität der aktivierten Proteinkinase bestimmen. Alternierende in vitro Untersuchungen quantifizieren die Fähigkeit des Inhibitors, sich an die Proteinkinase zu binden. Die Inhibitorbindung kann durch radioaktive Markierung des Inhibitors vor der Bindung, die Isolierung des Inhibitor/Proteinkinase-Komplexes und die Bestimmung der Menge der gebundenen radioaktiven Markierung gemessen werden. Alternativ kann die Inhibitorbindung auch durch das Durchführen eines Kompetitionsexperimentes bestimmt werden, bei dem neue Inhibitoren mit an bekannte Radioliganden gebundene Proteinkinase inkubiert werden.

BIOLOGISCHES TESTBEISPIEL 1:

K_i-BESTIMMUNG FÜR DIE HEMMUNG VON GSK-3

[0180] Die Verbindungen wurden mit Hilfe eines gekoppelten Standardenzymsystems (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249) auf ihre Fähigkeit untersucht, die GSK-3β-(AA 1-420)Aktivität zu hemmen. Die Reaktionen wurden in einer Lösung durchgeführt, welche 100 mM HEPES (pH-Wert 7,5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 300 µM NADH, 1 mM DTT und 1,5% DMSO enthält. Die Substratendkonzentrationen in der Untersuchung betrugen 20 µM ATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) und 300 µM Peptid (HSSPHQS(PO₃H₂)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Reaktionen wurden bei 30°C und mit 20 nM GSK-3β durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems betrugen 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 µM NADH, 30 µg/ml Pyruvatkinase und 10 µg/ml Lactatdehydrogenase.

[0181] Es wurde eine Untersuchungs-Stamm-pufferlösung hergestellt, welche alle oben aufgeführten Reagenzien, außer ATP, und die Testverbindung von Interesse enthält. Die Untersuchungs-Stamm-pufferlösung (175 µl) wurde in einer 96-Kammer-Platte mit 5 µl der Testverbindung von Interesse mit Endkonzentrationen zwischen 0,002 µM bis 30 µM bei 30°C für 10 Minuten inkubiert. Üblicherweise wurde eine 12-Punkt-Titration durchgeführt, indem serielle Verdünnungen (aus 10 mM Verbindungsstammlösung) mit DMSO der Testverbindungen in Tochterplatten hergestellt wurden. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 µl ATP (Endkonzentration 20 µM) initiiert. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden mittels eines Molecular Devices Spectramax Plattenlesegerätes (Sunnyvale, CA) über 10 Minuten bei 30°C erhalten. Die K_i-Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der InhibitorKonzentration bestimmt.

BIOLOGISCHES TESTBEISPIEL 2

K_i-BESTIMMUNG FÜR DIE HEMMUNG VON AURORA-2

[0182] Die Verbindungen wurden auf folgende Art und Weise unter Verwendung einer gekoppelten Standardenzymuntersuchung (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249) auf ihre Fähigkeit untersucht, Aurora-2 zu hemmen.

[0183] Zu einer Untersuchung-Stamm-pufferlösung, welche 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 40 mM ATP und 800 µM Peptid enthält (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA), wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung auf eine Endkonzentration von 30 µM zugegeben. Die entstehende Mischung wurde bei 30°C für 10 Minuten inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 µl Aurora-2-Stammlösung in der Untersuchung zu ergeben, um eine abschließende Endkonzentration von 70 nM initiiert. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch Überwachung der Absorbanz bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C mittels eines BioRad Ultramark Plattenlesegerätes (Hercules, CA) erhalten. Die K_i-Werte wurden aus den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der InhibitorKonzentration bestimmt.

BIOLOGISCHES TESTBEISPIEL 3

CDK-2-HEMMUNGSUNTERSUCHUNG

[0184] Die Verbindungen wurden auf folgende Art und Weise unter Verwendung einer gekoppelten Standardenzymuntersuchung (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249) auf ihre Fähigkeit untersucht, CDK-2 zu hemmen.

[0185] Zu einer Untersuchungs-Stammpufferlösung, welche 0,1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 100 mM ATP und 100 μM Peptid enthält (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA), wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung auf eine Endkonzentration von 30 μM zugegeben. Die entstehende Mischung wurde bei 30°C für 10 Minuten inkubiert.

[0186] Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 μl CDK-2/Cyclin A-Stammlösung initiiert, um eine Endkonzentration von 25 nM in der Untersuchung zu ergeben. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch Überwachung der Absorbanz bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C mittels eines BioRad Ultramark Plattenlesegerätes (Hercules, CA) erhalten. Die K_i -Werte wurden aus diesen Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

BIOLOGISCHES TESTBEISPIEL 4

ERK-HEMMUNGSUNTERSUCHUNG

[0187] Die Verbindungen wurden durch eine spektrophotometrische gekoppelte Enzymuntersuchung (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249) auf die Hemmung von ERK2 untersucht. Bei dieser Untersuchung wurde eine feste Konzentration von aktiviertem ERK2 (10 nM) mit verschiedenen Konzentrationen der Verbindung in DMSO (2,5%) in 0,1 M HEPES-Puffer, pH-Wert 7,5, welcher 10 mM MgCl_2 , 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 μM NADH, 150 $\mu\text{g/ml}$ Pyruvatkinase, 50 $\mu\text{g/ml}$ Lactatdehydrogenase und 200 μM Erktide-Peptid enthielt, für 10 Minuten bei 30°C inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 65 μM ATP initiiert. Die Rate der Absorbanzabnahme bei 340 nm wurde überwacht. Das IC_{50} wurde aus den Restdaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration evaluiert.

BIOLOGISCHES TESTBEISPIEL 5

AKT-HEMMUNGSUNTERSUCHUNG

[0188] Die Verbindungen wurden unter Verwendung einer gekoppelten Standardenzymuntersuchung (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249) auf ihre Fähigkeit untersucht, AKT zu hemmen. Die Untersuchungen wurden in einer Mischung aus 100 mM HEPES 7,5, 10 mM MgCl_2 , 25 mM NaCl, 1 mM DTT und 1,5% DMSO durchgeführt. Die abschließenden Substratendkonzentrationen in der Untersuchung betrugen 170 μM ATP (Sigma Chemicals) und 200 μM Peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Untersuchungen wurden bei 30°C und mit 45 nM AKT durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems betrugen 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 μM NADH, 30 $\mu\text{g/ml}$ Pyruvatkinase und 10 $\mu\text{g/ml}$ Lactatdehydrogenase.

[0189] Es wurde eine Untersuchungs-Stammpufferlösung, die alle oben aufgeführten Reagenzien, außer ATP und DTT, und die Testverbindung von Interesse enthält, hergestellt. 56 μl der Stammlösung wurden in eine 384-Well-Platte gegeben, gefolgt von der Zugabe von 1 μl von 2 mM DMSO Stammlösung, welche die Testverbindung (Endkonzentration 30 μM) enthielt. Die Platte wurde für etwa 10 Minuten bei 30°C vorinkubiert und die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 μl Enzym (abschließende Konzentration 45 nM) und 1 mM DTT initiiert. Die Reaktionsgeschwindigkeitsdaten wurden mittels eines BioRad Ultramark Plattenlesegerätes (Hercules, CA) über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C erhalten. Verbindungen, welche eine Hemmung von mehr als 50% im Vergleich zu Standard-Kammern, welche die Untersuchungsmischung und DMSO ohne die Testverbindung enthielten, zeigten, wurden titriert, um die IC_{50} -Werte zu bestimmen.

BIOLOGISCHES TESTBEISPIEL 6: SRC-HEMMUNGSUNTERSUCHUNG

[0190] Die Verbindungen wurden entweder mittels einer Untersuchung auf Radioaktivitätsbasis-Untersuchungen oder einer spektrophotometrischen Untersuchung als Inhibitoren der humanen Src-Kinase evaluiert.

Src-Hemmungsuntersuchung A

Auf Radioaktivitäts basierende Untersuchung

[0191] Die Verbindungen wurden als Inhibitoren der rekombinanten humanen Src-Kinase voller Länge (von Upstate Biotechnology, Kat.-Nr. 14-117) untersucht, welche in Baculovirus-Zellen exprimiert und daraus gereinigt wurde. Die Src-Kinase-Aktivität wurde durch Verfolgen des Einbaus von ^{33}P aus ATP in das Tyrosin eines zufällig ausgewählten poly-Glu-Tyr-Polymersubstrates der Zusammensetzung Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, Kat.-Nr. P-0275) überwacht. Die Endkonzentrationen der Untersuchungs-Komponenten waren wie folgt: 0,05 M HEPES, pH-Wert 7,6, 10 mM MgCl_2 , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml BSA, 10 μM ATP (1–2 μCi ^{33}P -ATP pro Reaktion), 5 mg/ml poly-Glu-Tyr und 1–2 Einheiten rekombinanter humaner Src-Kinase. Bei einer üblichen Untersuchung wurden alle Reaktionskomponenten, mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in Untersuchungsplatten-Kammern aliquotiert. In DMSO aufgelöste Inhibitoren wurden zu den Kammern zugegeben, um eine DMSO-Endkonzentration von 2,5% zu erhalten. Die Untersuchungs-Platte wurde für 10 Minuten bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit ^{33}P -ATP initiiert wurde. Nach 20 Reaktionsminuten wurden die Reaktionen mit 150 μl 10% Trichloressigsäure (TCA), welche 20 mM Na_3PO_4 enthielt, abgeschreckt. Die abgeschreckten Proben wurden dann in 96-Kammern-Filterplatte (Whatman, UNI-Filter GF/F Glassfaser-Filter, Kat.-Nr. 7700-3310), welche auf einem Filterplatten-Vakuumverteiler installiert ist, übertragen. Die Filterplatten wurden viermal mit 10% TCA, welche 20 mM Na_3PO_4 enthielt, und dann viermal mit Methanol gewaschen. Dann wurden zu jeder Kammer 200 μl Szintillationsflüssigkeit zugegeben. Die Platten wurden versiegelt und die Menge der mit den Filtern verbundenen Radioaktivität wurde auf einem TopCount-Szintillationszähler quantifiziert. Die enthaltene Radioaktivität wurde als eine Funktion der Inhibitorkonzentration graphisch dargestellt. Die Daten wurden in ein Kompetitions-hemmungskinetik-Model eingefügt, um den K_i für die Verbindung zu ermitteln

Src-Hemmungsuntersuchung B: Spektrophotometrische Untersuchung

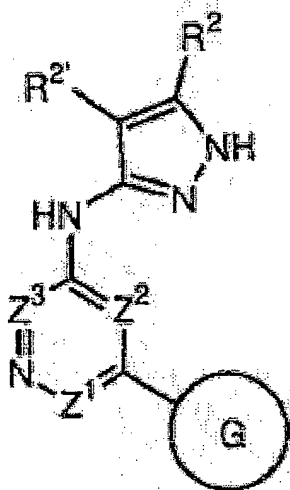
[0192] Das durch die humane rekombinante Src-Kinase-katalysierte Phosphorylierung von poly-Glu-Tyr-Substrat aus ATP hergestellte ADP wurde mittels einer gekoppelten Enzym-Untersuchung (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249) quantifiziert. Bei dieser Untersuchung wird für jedes bei der Kinase-Reaktion hergestellten ADP-Moleküls ein NADH-Molekül zu NAD oxidiert. Das Verschwinden von NADH kann bei 340 nm beobachtet werden.

[0193] Die Endkonzentrationen der Untersuchungs-Komponenten waren wie folgt: 0,025 M HEPES, pH-Wert 7,6, 10 mM MgCl_2 , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml poly-Glu-Tyr und 25 nM rekombinante humane Src-Kinase. Die Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 μM NADH, 30 $\mu\text{g/ml}$ Pyruvatkinase und 10 $\mu\text{g/ml}$ Lactatdehydrogenase.

[0194] Bei einer typischen Untersuchung wurden alle Reaktionskomponenten mit der Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Untersuchungsplatten-Kammern aliquotiert. In DMSO aufgelöste Inhibitoren wurden zu den Kammern zugegeben, um eine DMSO-Endkonzentration von 2,5% zu erhalten. Die Untersuchungs-Kammer wurde für 10 Minuten bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit 100 μM ATP initiiert wurde. Die zeitabhängige Absorbanzänderung bei 340 nm – die Reaktionsgeschwindigkeit- wurde auf einem Molecular Devices Plattenlesegerät überwacht. Die Geschwindigkeitsdaten wurden als eine Funktion der Inhibitorkonzentration in ein Kompetitions-hemmungskinetik-Model eingesetzt, um den K_i für die Verbindung zu ermitteln.

Patentansprüche

1. Verbindung nach Formel VIII:



VIII

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei:

Z¹ N oder C-R⁹ ist, Z² N oder CH ist und Z³ N oder C-Rˣ ist, vorausgesetzt, dass eines von Z¹ und Z³ Stickstoff ist;

G Ring C oder Ring D ist;

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

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

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

Rˣ T-R³ ist;

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

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

R³ aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁–₆-Aliphät), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁷)₂ ausgewählt ist;

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

jedes R⁴ unabhängig aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁–₆-Aliphät), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷ ausgewählt ist, oder zwei R⁴ am selben Stickstoffatom zusammengefasst sind und einen 5–8-gliedrigen Hete-

rocyclyl- oder Heteroarylring bilden;

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

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

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

jedes R⁶ unabhängig aus Wasserstoff, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C₁₋₄-Gruppe gewählt ist, oder zwei R⁶-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind und einen 5-6-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring bilden;

jedes R⁷ unabhängig aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C₁₋₆-Gruppe gewählt ist, oder zwei R⁷-Gruppen am selben Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind und einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring bilden;

jedes R⁸ unabhängig aus einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C₁₋₄-Gruppe, -OR⁶, -SR⁶, -COR⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁶)₂, -N(R⁶)N(R⁶)₂, -CN, -NO₂, -CON(R⁶)₂ oder CO₂R⁶ ausgewählt ist, R⁹ aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (gegebenenfalls substituierter C₁₋₆-Aliphat), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R oder -OC(=O)N(R⁴)₂ ausgewählt ist, wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Carbocyclyl- und Alkylidenkettengruppen gegebenenfalls substituiert sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die vorerwähnte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, welche aus folgendem besteht:

(a) Ring C ist gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylring ausgewählt ist und R ist -Halogen, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische C₁₋₆-Gruppe, Phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂ oder -NHSO₂R⁶, oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl-, 2,3-Dihydro-1H-isindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinolinyl-, Chinolinyl- oder Naphthylring ausgewählt ist;

(b) R^x ist $T-R^3$, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist; und

(c) R² ist Wasserstoff, und R² ist Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen C₁₋₆-Gruppe ausgewählt ist, oder R² und R² sind mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst und bilden einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei:

(a) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem aus einem Naphthyl-, Chinoliny- oder Isochinolinyringsystem ausgewählt ist und R¹ -Halogen, eine gegebenenfalls substituierte aliphatische C₁₋₆-Gruppe, Phenyl, -COR⁶, -OR⁶, -CN, -SO₂R⁶, -SO₂NH₂, -N(R⁶)₂, -CO₂R⁶, -CONH₂, -NHCOR⁶, -OC(O)NH₂ oder -NHSO₂R⁶ ist, oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus einem Phenyl-, Pyridinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Pyrrolidinyl-, Thienyl-, Azepanyl-, Morpholiny-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoliny-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny-, 2,3-Dihydro-1H-isindolyl-, 2,3-Dihydro-1H-indolyl-, Isochinoliny-, Chinoliny- oder Naphthylring ausgewählt ist;

(b) $R^x T-R^3$ ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist; und

(c) R²¹ Wasserstoff ist und R² Wasserstoff oder eine substituierte oder nicht substituierte Gruppe ist, die aus Aryl, Heteroaryl oder einer aliphatischen C₁₋₆-Gruppe ausgewählt ist, oder R² und R²¹ mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind und einen substituierten oder nicht substituierten Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring bilden.

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

(a) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann,

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

(b) R^x ist $T-R^3$, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R^3 CN, -R oder -OR ist; und

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

(d) jedes R^5 ist unabhängig aus -Halogen, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C_{1-6} -Gruppe, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ oder $-N(R^4)SO_2R$ gewählt.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei

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

(b) R^x $T-R^3$ ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R^3 CN, -R oder -OR ist;

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

(d) jedes R^5 unabhängig aus -Halogen, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen C_{1-6} -Gruppe, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-SO_2N(R^4)_2$ oder $-N(R^4)SO_2R$ gewählt ist.

6. Verbindung nach Anspruch 4, wobei die vorerwähnte Verbindung ein oder mehrere Merkmale besitzt, die aus der Gruppe gewählt sind, bestehend aus:

(a) R^x ist $T-R^3$, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R^3 -R oder -OR ist, wobei R eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus einer aliphatischen C_{1-6} -Gruppe, Phenyl oder einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclylring ausgewählt ist;

(b) Ring C ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist und R^1 -Halogen, eine aliphatische C_{1-4} -Gruppe ist, die gegebenenfalls mit Halogenen oder -CN substituiert ist, oder Ring D ist ein gegebenenfalls substituierter Ring, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

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

(d) jedes R^3 ist unabhängig aus -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ -Aliph), $-N(C_{1-4}$ -Aliph), $-O(C_{1-4}$ -Aliph), C_{1-4} -Aliph und $-CO_2(C_{1-4}$ -Aliph) ausgewählt; und

(e) R^9 ist R, OR oder $N(R^4)_2$.

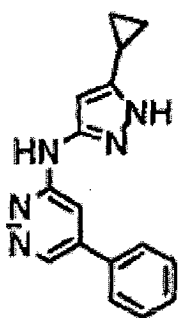
7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei:

(a) R^x $T-R^3$ ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und R^3 -R oder -OR ist, wobei R eine gegebenenfalls substituierte Gruppe ist, die aus einer aliphatischen C_{1-6} -Gruppe, Phenyl oder einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl- oder Heterocyclylring ausgewählt ist;

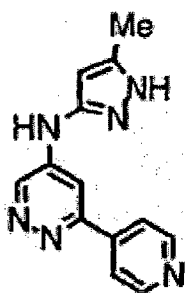
(b) Ring C ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl oder Pyridinyl ausgewählt ist, wobei dann, wenn Ring C und zwei benachbarte Substituenten daran ein bicyclisches Ringsystem bilden, das bicyclische Ringsystem ein Naphthylring ist und R^1 -Halogen, eine aliphatische C_{1-6} -Gruppe ist, die gegebenenfalls mit Halogenen oder -CN substituiert ist, oder Ring D ein gegebenenfalls substituierter Ring ist, der aus Phenyl, Pyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Chinolinyl oder Naphthyl ausgewählt ist;

- (c) R^2 und R^2 mit den dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind und einen Benzo-, Pyrido-, Pyrimido- oder teilweise ungesättigten 6-gliedrigen Carbocycloring bilden, der gegebenenfalls mit -Halogen, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ -Alkyl, $-C_{1-4}$ -Halogenalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}$ -Alkyl), $-CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ -Alkyl), $-NHC(O)(C_{1-4}$ -Alkyl), $-C(O)NH_2$ oder $-CO(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, wobei das (C_{1-4} -Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist;
- (d) jedes R^5 unabhängig aus $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ -Aliphät), $-N(C_{1-4}$ -Aliphät) $_2$, $-O(C_{1-4}$ -Aliphät), C_{1-4} -Aliphät und $-CO_2(C_{1-4}$ -Aliphät) ausgewählt ist; und
- (e) R^9 R, OR oder $N(R^4)_2$ ist.

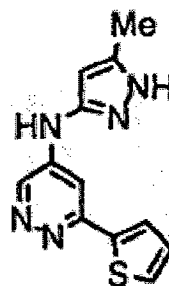
8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die vorerwähnte Verbindung aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist:



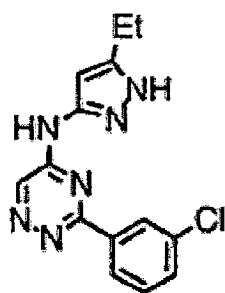
VIII-1



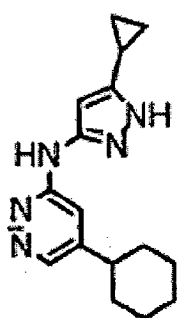
VIII-2



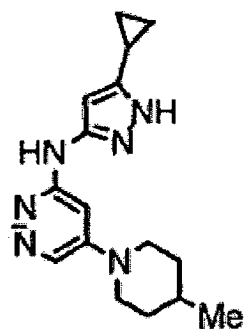
VIII-3



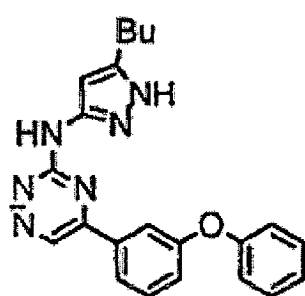
VIII-4



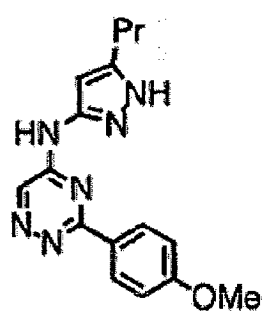
VIII-5



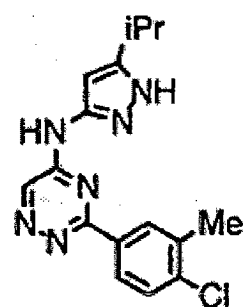
VIII-6



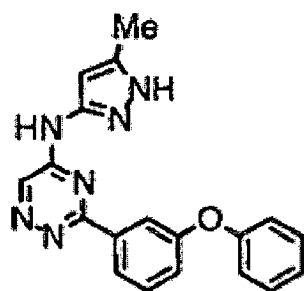
VIII-7



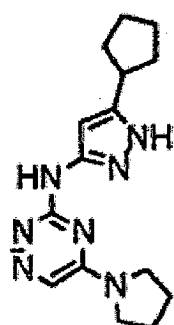
VIII-8



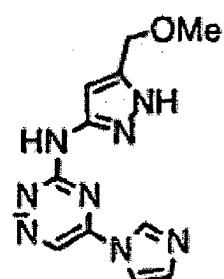
VIII-9



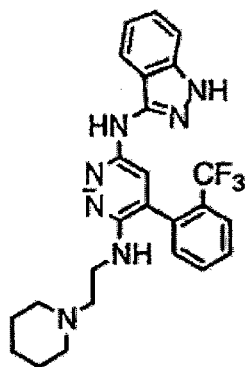
VIII-10



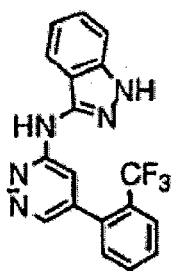
VIII-11



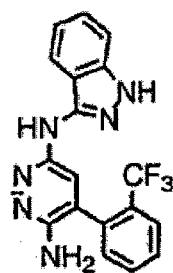
VIII-12



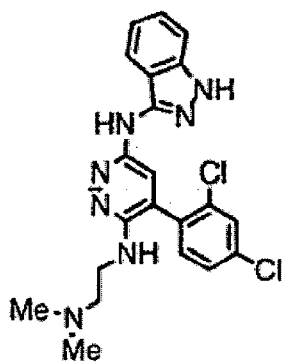
VIII-13



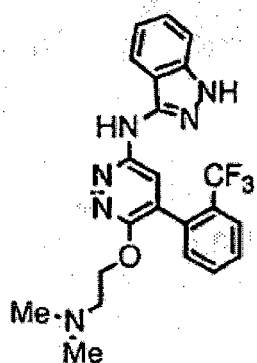
VIII-14



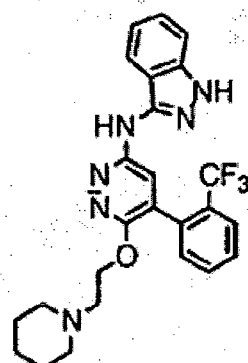
VIII-15



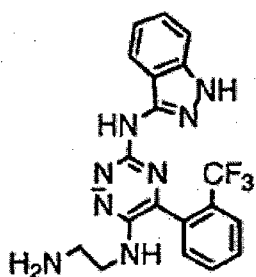
VIII-16



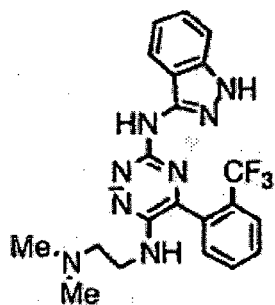
VIII-17



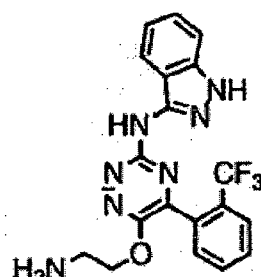
VIII-18



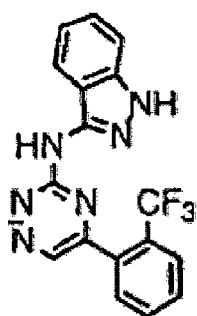
VIII-19



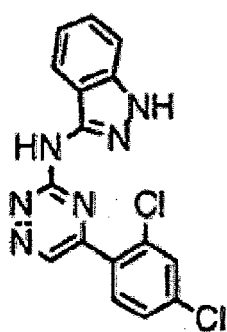
VIII-20



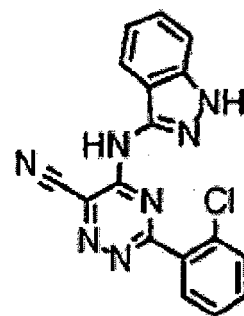
VIII-21



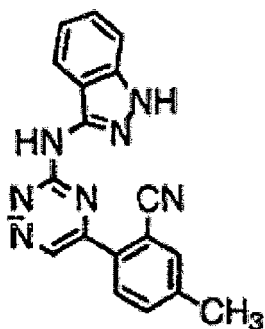
VIII-22



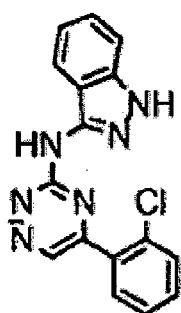
VIII-23



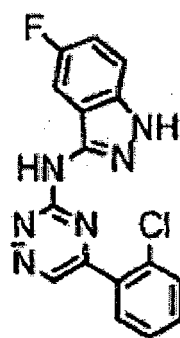
VIII-24



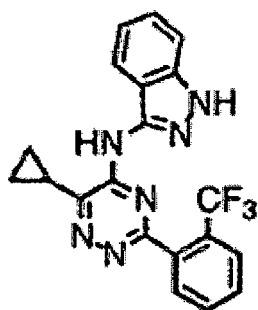
VIII-25



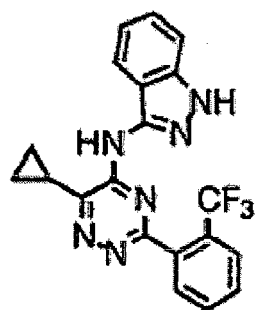
VIII-26



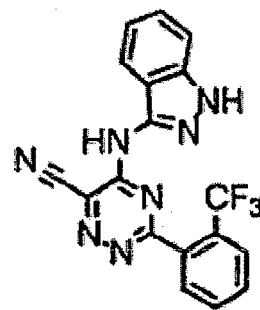
VIII-27



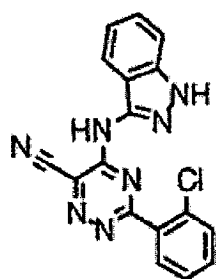
VIII-28



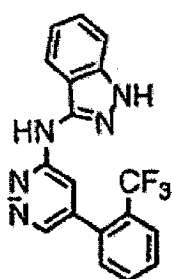
VIII-29



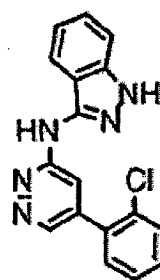
VIII-30



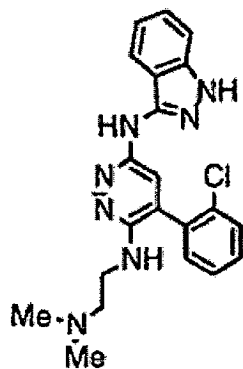
VIII-31



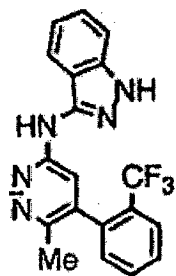
VIII-32



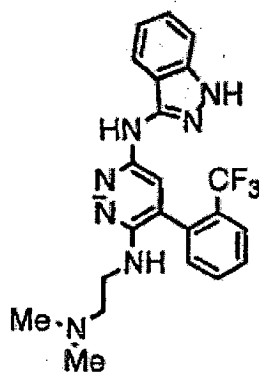
VIII-33



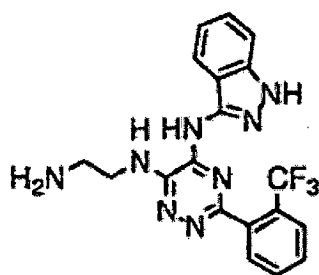
VIII-34



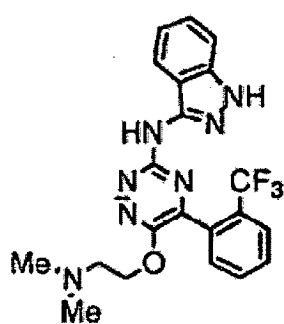
VIII-35



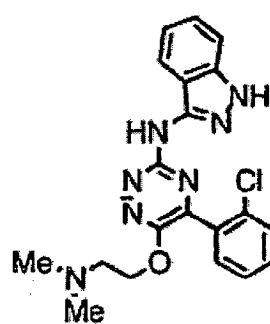
VIII-36



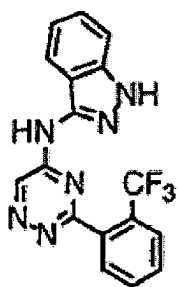
VIII-37



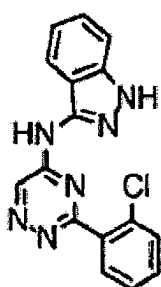
VIII-38



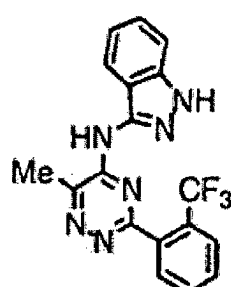
VIII-39



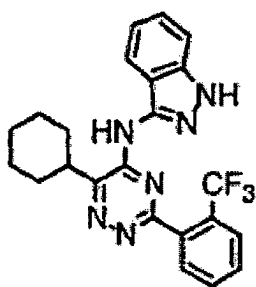
VIII-40



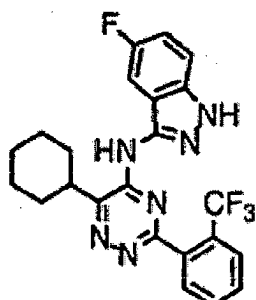
VIII-41



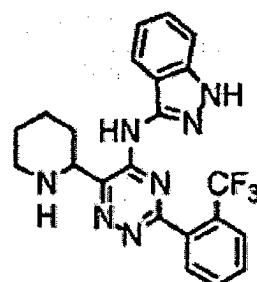
VIII-42



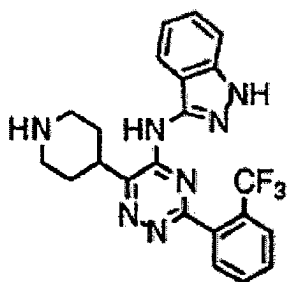
VIII-43



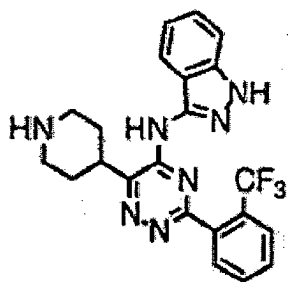
VIII-44



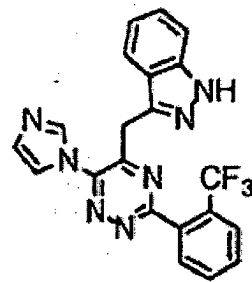
VIII-45



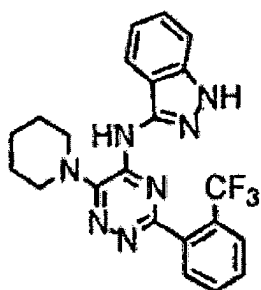
VIII-46



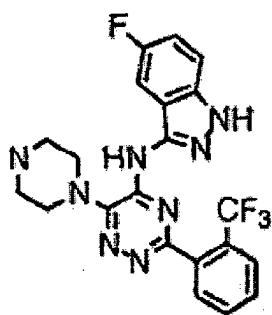
VIII-47



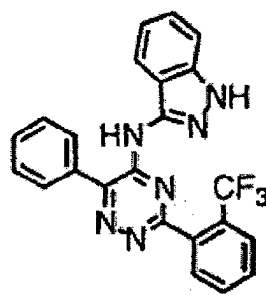
VIII-48



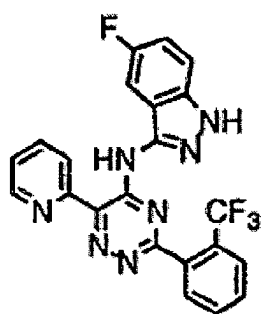
VIII-49



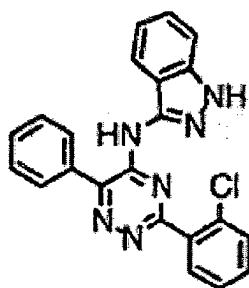
VIII-50



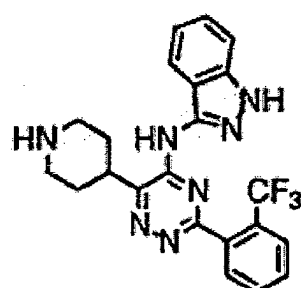
VIII-51



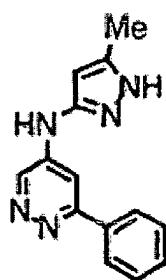
VIII-52



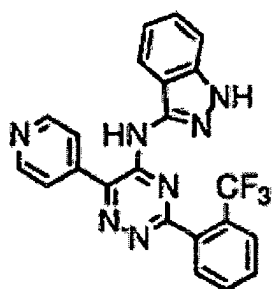
VIII-53



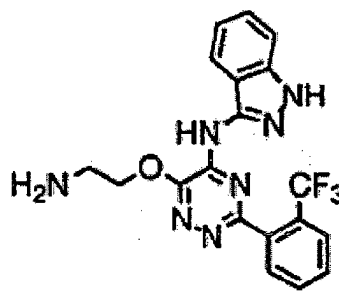
VIII-54



VIII-55



VIII-56



VIII-57

9. Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1–8 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger aufweist.

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

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Hemmung von GSK-3- oder Aurora-Aktivität in einem Patienten.

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

13. Verfahren zum Hemmen von GSK-3- oder Aurora-Aktivität in einer biologischen Probe, das das Inkon-

taktbringen der vorerwähnten biologischen Probe mit der Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder der Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 aufweist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Behandlung einer Krankheit, die durch die Behandlung mit einem GSK-3-Inhibitor gelindert ist.

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

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Behandlung von Diabetes, der Alzheimerkrankheit oder von Schizophrenie.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Verstärkung der Glycogensynthese in einem Patienten.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Senkung der Glucoseblutspiegel in einem Patienten.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Hemmung der Bildung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein in einem Patienten.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Hemmung der Phosphorylierung von β -Catenin in einem Patienten.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 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 gelindert ist.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10, die weiters ein zweites therapeutisches Mittel enthält.

23. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10 zur Verwendung bei der Behandlung von Krebs.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen