



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 19 775 T2** 2007.05.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 345 926 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 19 775.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/51120**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 993 360.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/059111**

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

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **01.08.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.05.2007**

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

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

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

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

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

v. Bezold & Partner, 80799 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BEBBINGTON, David, Berkshire, Berkshire RG14
1QA, GB; CHARRIER, Jean-Damien, Wantage,
Oxfordshire OX12 7LL, GB; DAVIES, Robert,
Arlington, MA 02474, US; GOLEC, Julian, Ashbury,
Wiltshire SN6 8LS, GB; KAY, David, Purton,
Wiltshire SN5 4DR, GB; KNEGTEL, Ronald,
Abingdon, Wiltshire OX14 5NW, GB; PATEL,
Sanjay, Abingdon, Wiltshire OX14 1YG, GB**

(54) Bezeichnung: **PYRAZOLVERBINDUNGEN ALS PROTEINKINASEHEMMER**

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 liegt in dem Gebiet der medizinischen Chemie und betrifft Verbindungen, die Proteinkinase-Hemmer sind, Verbindungen, die diese Verbindungen enthalten, und Anwendungsverfahren. Im spezielleren betrifft diese Erfindung Verbindungen, die Hemmer der Aurora-2-Proteinkinase sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren der Behandlung von Krankheiten, die mit Proteinkinasen in Verbindung stehen, besonders Krankheiten, die mit Aurora-2 in Verbindung stehen, wie etwa Krebs.

BESCHREIBUNG DES STANDES DER TECHNIK

[0002] Die Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen wurde in den vergangenen Jahren durch ein besseres Verständnis der Struktur von Enzymen und anderen Biomolekülen, die mit Zielkrankheiten in Verbindung stehen, unterstützt. Eine wichtige Klasse von Enzymen, die Gegenstand weitreichender Untersuchung waren, sind die Proteinkinasen.

[0003] Proteinkinasen medieren intrazelluläre Signalumwandlung. Sie tun dies durch Ausführen eines Phosphoryltransfers von einem Nukleosid-Triphosphat zu einem Proteinakzeptor, der in einen Signalfaden einbezogen ist. Es gibt eine Reihe von Kinasen und Pfaden, über die extrazelluläre oder andere Stimuli eine Vielzahl von zellulären Reaktionen, die innerhalb der Zelle auftreten, verursachen. Beispiele für diese Stimuli beinhalten umweltbedingte und chemische Stresssignale (z.B. osmotischer Schock, Hitzeschock, ultraviolette Strahlung, bakterielles Endotoxin, H_2O_2), Cytokine (z.B. Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α)), und Wachstumsfaktoren (z.B. Granulocyt-Macrophage-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) und Fibroblast-Wachstumsfaktor (FGF)). Ein extrazellulärer Stimulus kann eine oder mehrere zelluläre Reaktionen, die Zellwachstum, Migration, Differenzierung, Sekretion von Hormonen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, Muskelkontraktion, Glucosemetabolismus, Steuerung der Proteinsynthese und Regulierung des Zellzyklus betreffen, beeinflussen.

[0004] Viele Krankheiten stehen mit abnormen zellulären Reaktionen, die durch Proteinkinase mediierte Vorgänge ausgelöst werden, in Verbindung. Diese Krankheiten beinhalten Autoimmunkrankheiten, Entzündungskrankheiten, neurologische und neurodegenerative Krankheiten, Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Allergien und Asthma, Alzheimersche Krankheit oder hormonbezogene Krankheiten. Dementsprechend gibt es in der medizinischen Chemie ein wesentliches Bestreben, Proteinkinase-Hemmer zu finden, die als therapeutische Wirkstoffe wirksam sind.

[0005] Aurora-2 ist eine Serin-/Threonin-Proteinkinase, die mit Humankrebs, wie Dickdarm-Brust- und anderen soliden Tumoren, in Verbindung stehen. Bei dieser Kinase wird angenommen, dass sie bei Protein-Phosphorylisierungsvorgängen, die den Zellzyklus regulieren, eine Rolle spielen. Insbesondere kann Aurora-2 eine Rolle beim Steuern der genauen Trennung von Chromosomen während der Mitose spielen. Die Fehlregulierung des Zellzyklus kann zu Zellproliferation oder anderen Abnormalitäten führen. Es wurde herausgefunden, dass das Aurora-2-Protein in humanem Dickdarmkrebsgewebe überexprimiert ist. Siehe Bischoff et al., EMBO J., 1998, 17, 3052–3065; Schumacher et al., J. Cell Biol., 1998, 143, 1635–1645; Kimura et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766–13771.

[0006] Glycogensynthase-Kinase-3 (GSK-3) ist eine Serin-/Threonin-Proteinkinase bestehend aus α - und β -Isoformen, die jede durch bestimmte Gene kodiert werden [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793–803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508–514 (2000)] GSK-3 wurde mit verschiedenen Krankheiten, darunter Diabetes, Alzheimer, ZNS-Störungen, wie etwa manisch-depressive Störung und neurodegenerative Krankheiten, und kardiomyozytischer Hypertrophie [WO 99/65897; WO 00/38675; und Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117] in Verbindung gebracht. Diese Krankheiten können durch eine abnorme Funktion bestimmter Zellsignalfaden, bei denen GSK-3 eine Rolle spielt verursacht werden, oder dazu führen. Es wurde herausgefunden, dass GSK-3 die Aktivität einer Anzahl regulierender Proteine phosphoryliert und moduliert. Zu diesen Proteinen zählen die Glycogensynthase, die das für die Glycogensynthese notwendige ratenbegrenzende Enzym ist, das Mikrotubulus-assoziierte Protein Tau, der Gentranskriptionsfaktor β -Catenin, der Translationsinitiationsfaktor e1F2B sowie ATP-Citrat-Lyase, Axin, Hitzeschock-Faktor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB und CEPB α . Diese unterschiedlichen Proteinziele beziehen GSK-3 bei vielen Gesichtspunkten von Zellstoffwechsel, Proliferation, Differenzierung und Entwicklung ein.

[0007] Bei einem GSK-3-mediierten Pfad, der für die Behandlung von Diabetes Typ II relevant ist, führt Insu-

lin-induzierte Signalisierung zu zellulärer Glucoseaufnahme und Glycogensynthese. Entlang dieses Pfades ist GSK-3 ein negativer Regulator des Insulin-induzierten Signals. Normalerweise verursacht das Vorhandensein von Insulin das Hemmen von GSK-3-mediierter Phosphorylierung und Deaktivierung der Glycogensynthese. Das Hemmen von 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)]. Bei einem Diabetespatienten jedoch, wo die Insulinreaktion geschwächt ist, steigen Glycogensynthese und Glucoseaufnahme nicht an, trotz eines relativ hohen Blutinsulinspiegels. Das führt zu abnorm hohen Blutzuckerspiegeln mit akuten und langfristigen Auswirkungen, die letztendlich zu einer Herzgefäßerkrankung, Nierenversagen und Erblindung führen können. Bei solchen Patienten kann das normale Insulin-induzierte Hemmen von GSK-3 nicht auftreten. Es wurde auch berichtet, dass bei Patienten mit Diabetes Typ II GSK-3 überexprimiert ist [WO 00/38675]. Therapeutische Hemmer von GSK-3 werden daher für das Behandeln von Diabetespatienten, die an einer geschwächten Reaktion auf Insulin leiden, als nützlich erachtet.

[0008] Die GSK-3-Aktivität wurde auch mit Alzheimerscher Krankheit in Verbindung gebracht. Diese Krankheit ist gekennzeichnet durch das gut bekannte β -Amyloidpeptid und die Bildung intrazellulärer neurofibrillärer Knäuel. Die neurofibrillären Knäuel enthalten hyperphosphoryliertes Tau-Protein, wobei Tau an abnormen Stellen phosphoryliert ist. Es wurde gezeigt, dass GSK diese abnormen Stellen in Zell- und Tiermodellen phosphoryliert. Weiters wurde gezeigt, dass das Hemmen von GSK-3 die Hyperphosphorylierung von Tau in Zellen verhindert [Loverstone et al., Current Biology 4, 1077–86 (1994); Brownlees et al. Neuroreport 8, 3251–55 (1997)]. Daher wird angenommen, dass GSK-3-Aktivität die Bildung der neurofibrillären Knäuel und das Fortschreiten Alzheimerscher Krankheit fördern kann.

[0009] Ein anderes Substrat von GSK-3 ist β -Catenin, das nach der Phosphorylierung durch GSK-3 abgebaut wird. Reduzierte Werte von β -Catenin wurden bei Schizophreniepatienten beschrieben und wurden mit anderen Krankheiten in Verbindung gebracht, die mit einem Anstieg von neuronalem Zelltod in Bezug stehen [Zhong et al., Nature, 395, 698–702 (1998); Takashima et al., PNAS, 90, 7789–93 (1993); Pei et al., J. Neuro-path. Exp., 56, 70–78 (1997)].

[0010] Als Ergebnis der biologischen Bedeutung von GSK-3 gibt es ein aktuelles Interesse an therapeutisch wirksamen GSK-3-Hemmern. Es wurden kürzlich kleine Moleküle, die GSK-3 hemmen, beschrieben [WO 99/65897 (Chiron) und WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

[0011] Für viele der vorgenannten Krankheiten, die mit abnormer GSK-3-Aktivität in Verbindung stehen, wurden auch andere Proteinkinasen zum Behandeln der gleichen Krankheiten ins Auge gefasst. Die verschiedenen Proteinkinasen wirken jedoch oft über unterschiedliche biologische Pfade. Es wurden zum Beispiel kürzlich gewisse Chinazolin-Derivate als Hemmer von p38-Kinase beschrieben (WO 00/12497, Scios). Die Verbindungen werden als nützlich beschrieben für das Behandeln von Zuständen, die durch erhöhte p38- α -Aktivität und/oder erhöhte TGF- β -Aktivität gekennzeichnet sind. Während p38-Aktivität mit einer großen Vielzahl von Krankheiten, einschließlich Diabetes, in Verbindung gebracht wird, wird p38-Kinase nicht als Bestandteil des Insulin-Signalfads, der die Glycogensynthese oder Glucoseaufnahme reguliert, beschrieben. Daher wird nicht erwartet, dass ein Hemmen von p38, anders als GSK-3, die Glycogensynthese und/oder Glucoseaufnahme erhöht.

[0012] Die WO 00/39101 betrifft die Anwendung und Herstellung von Pyrimidin-Derivaten, die Zellzyklus-hemmende Aktivität besitzen, um einen gegen Krebs wirkenden Effekt bei einem warmblütigen Tier zu erzeugen.

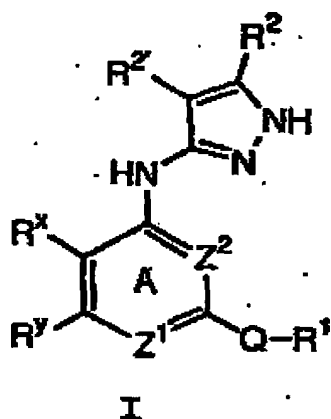
[0013] Die WO 00/21955 offenbart die Anwendung und Herstellung von Chinazolin-Derivaten, die bei warmblütigen Tieren einen Effekt erzeugen, der die antiangiogene und/oder vaskuläre Durchlässigkeit verringert.

[0014] Es besteht ein fortgesetzter Bedarf, neue therapeutische Wirkstoffe, um menschliche Krankheiten zu behandeln, zu finden. Die Proteinkinasen Aurora-2 und GSK-3 sind aufgrund ihrer wichtigen Rollen bei Krebs bzw. Diabetes besonders attraktive Ziele für die Entdeckung neuer Therapien.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0015] Es wurde jetzt herausgefunden, dass Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon als Proteinkinase-Hemmer wirksam sind, besonders als Hemmer von Aurora-2. Diese Verbindungen weisen die allgemeine Formel I auf und werden einschränkender in den Patentansprüchen de-

finiert:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z^1 Stickstoff oder $C-R^8$ ist und Z^2 Stickstoff oder CH ist, wobei wenigstens eines von Z^1 oder Z^2 Stickstoff ist; R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$, oder R^x und R^y mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–7-gliedrigen Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten kondensierten Rings unabhängig voneinander durch Oxo, $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$ substituiert ist, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses Rings durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig voneinander durch R^4 substituiert ist;

Q ausgewählt ist aus $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(R^6)_2-$, 1,2-Cyclopropanediyl, 1,2-Cyclobutanediyl oder 1,3-Cyclobutanediyl;

R^1 T-(Ring D) ist;

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

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

Z eine C^{1-4} -Alkyliden-Kette ist;

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

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

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

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

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

jedes R^5 unabhängig voneinander 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} -Aliph), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ oder $-OC(=O)N(R^4)_2$;

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

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

jedes R^6 unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengesfasst sein können, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

jedes R^6 unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer C_{1-4} -aliphatischer Gruppe oder zwei R^6 auf dem gleichen Kohlenstoffatom zusammengesfasst sind, um einen 3–6-gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden;

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

R^8 ausgewählt ist aus $-\text{R}$, Halogen, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Aliphath), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ oder $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$.

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

[0017] Der Begriff „Aliphath“, wie hierin verwendet, bedeutet gerade, verzweigte oder zyklische C_1 - C_{12} -Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere Einheiten der Unsattheit enthalten, die aber nicht aromatisch sind. Zu Geeigneten aliphatische Gruppen zählen zum Beispiel substituierte oder unsubstituierte lineare, verzweigte oder cyclische Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-Gruppen und Hybride davon, wie (Cycloalkyl)-Alkyl, (Cycloalkenyl)-Alkyl oder (Cycloalkyl)-Alkenyl. Die Begriffe „Alkyl“, „Alkoxy“, „Hydroxyalkyl“, „Alkoxyalkyl“ und „Alkoxycarbonyl“, einzeln oder als Teil einer größeren Einheit verwendet, beinhalten sowohl gerade als auch verzweigte Ketten, die ein bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Die Begriffe „Alkenyl“ und „Alkenyl“, einzeln oder als Teil einer größeren Einheit verwendet, sollen sowohl gerade als auch verzweigte Ketten, die zwei bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten, beinhalten. Der Begriff „Cycloalkyl“, einzeln oder als Teil einer größeren Einheit verwendet, soll cyclische C_3 - C_{12} -Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind, enthalten.

[0018] Die Begriffe „Haloalkyl“, „Haloalkenyl“ und „Haloalkoxy“ bedeuten Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy, je nach Fall, die mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sind. Der Begriff „Halogen“ bedeutet F, Cl, Br, oder I.

[0019] Der Begriff „Heteroatom“ bedeutet Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und beinhaltet jede oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form eines jeden basischen Stickstoffs. Auch der Begriff „Stickstoff“ bedeutet jeden substituierbaren Stickstoff eines heterocyclischen Rings. Als Beispiel kann bei einem gesättigten oder teilweise gesättigten 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.

[0020] Die Begriffe „Carbocyclus“, Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbocyclisch“ bedeuten, wie hierin verwendet, ein aliphatisches Ringsystem mit drei bis vierzehn Gliedern. Die Begriffe „Carbocyclus“, Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbocyclisch“, sowohl gesättigt als auch teilweise ungesättigt, betreffen auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Die Begriffe „Carbocyclus“, Carbocyclyl“, „Carbocyclo“ oder „carbocyclisch“ beinhalten auch aliphatische Ringe, die an einen oder mehrere aromatische oder nicht aromatische Ringe kondensiert sind, wie bei einem Decahydronaphthyl oder Tetrahydronaphthyl, wo sich das Radikal oder der Verknüpfungspunkt auf dem aliphatischen Ring befinden.

[0021] Der Begriff „Aryl“, einzeln oder als Teil einer größeren Einheit verwendet, wie bei „Aralkyl“, „Aralkoxy“ oder „Aralkoxyalkyl“, betrifft aromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern, wie Phenyl, Benzyl, Phenethyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Der Begriff „Aryl“ betrifft auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Aryl“ kann austauschbar mit dem Begriff „Aryl-Ring“ verwendet werden. „Aryl“ beinhaltet auch kondensierte polycyclische aromatische Ringsysteme, bei denen ein aromatischer Ring an einen oder mehrere Ringe kondensiert ist. Zu Beispielen zählen 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und

2-Anthracyl. In dem Umfang des Begriffs „Aryl“, wie hierin verwendet, ist auch eine Gruppe beinhaltet, bei der ein aromatischer Ring an einen oder mehrere nicht aromatische Ringe kondensiert ist, wie bei einem Indanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydronaphthyl, wo sich das Radikal oder der Verknüpfungspunkt auf dem aromatischen Ring befinden.

[0022] Die Begriffe „Heterocyclus“, Heterocyclyl“ oder heterocyclisch“, wie hierin verwendet, beinhalten nicht aromatische Ringsysteme mit fünf bis vierzehn Gliedern, vorzugsweise fünf bis zehn, bei den ein oder mehrere Ringkohlenstoffe, vorzugsweise ein bis vier, jeweils durch ein Heteroatom, wie N, O oder S, ersetzt sind. Zu Beispielen für heterocyclische 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-Tetrahydrothiopenyl, 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, Bezopyrrolidinyl, Benzopiperidinyl, Benzothiolanyl, und Benzothianyl. In dem Umfang des Begriffs „Heterocyclyl“ oder „heterocyclisch“, wie hierin verwendet, ist eine Gruppe beinhaltet, bei der ein nicht aromatischer, Heteroatom enthaltender Ring an einen oder mehrere aromatische oder nicht aromatische Ringe kondensiert ist, wie etwa bei einem Indolinyl, Chromanyl, Phenanthridinyl oder Tetrahydrochinolinyl, wo sich das Radikal oder der Verknüpfungspunkt auf einem nicht aromatischen, Heteroatom enthaltenden Ring befindet. Die Begriffe „Heterocyclus“, Heterocyclyl“ oder „heterocyclisch“, sowohl gesättigt als auch teilweise ungesättigt, betreffen Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind.

[0023] Der Begriff „Heteroaryl“, allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, wie bei „Heteroaralkyl“ oder „Heteroarylalkoxy“, betrifft heteroaromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern. Zu Beispielen für Heteroaryl-Ringe zählen 2-Furanlyl, 3-Furanlyl, 3-Furazanyl, 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, 1-Pyrazolyl, 2-Pyrazolyl, 3-Pyrazolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 3-Pyridazinyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 5-Tetrazolyl, 2-Triazolyl, 5-Triazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Carbazolyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Benzofuranlyl, Indolyl, Chinolinyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzooxazolyl, Benzimidazolyl, Isoquinolinyl, Indazolyl, Isoindolyl, Acridinyl oder Benzoisooxazolyl. In dem Umfang des Begriffs „Heteroaryl“, wie er hierin verwendet wird, ist eine Gruppe beinhaltet, bei der ein Heteroatom-Ring an einen oder mehrere aromatische oder nicht aromatische Ringe kondensiert ist, wo sich das Radikal oder der Verknüpfungspunkt auf dem heteroaromatischen Ring befindet. Zu Beispielen zählen Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl und Pyrido-[3,4-d]-Pyrimidinyl. Der Begriff „Heteroaryl“ betrifft auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Heteroaryl“ kann austauschbar mit dem Begriff „Heteroaryl-Ring“ oder „heteroaromatisch“ verwendet werden.

[0024] Eine Aryl-Gruppe (einschließlich Aralkyl, Aralkoxy, Aryloxyalkyl und dergleichen) oder Heteroaryl-Gruppe (einschließlich Heteroaralkyl und Heteroarylalkoxy und dergleichen) kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen für geeignete Substituenten auf dem ungesättigten Kohlenstoffatom einer Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppe zählen ein Halogen, -R°, -OR°, -SR°, 1,2-Methylen-Dioxy, 1,2 Ethylendioxy, geschütztes OH (wie Acyloxy), Phenyl (Ph), substituiertes Ph, -O(Ph), substituiertes -O(Ph), -CH₂(Ph), substituiertes -CH₂(Ph), -CH₂CH₂(Ph), substituiertes -CH₂CH₂(Ph), -NO₂, -CN, -N(R°)₂, -NR°C(O)R°, -NR°C(O)N(R°)₂, -NR°CO₂R°, -NR°NR°(O)R°, -NR°NR°C(O)N(R°)₂, -NR°NR°CO₂R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -CO₂R°, -C(O)R°, -C(O)N(R°)₂, -OC(O)N(R°)₂, -S(O)₂R°, -SO₂N(R°)₂, -S(O)R°, -NR°SO₂N(R°)₂, -NR°SO₂R°, -C(=S)N(R°)₂, -C(=NH)-N(R°)₂, -(CH₂)_yNHC(O)R°, -(CH₂)_yNHC(O)CH(V-R°)(R°), wobei jedes R° unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer substituierten oder unsubstituierten aliphatischen Gruppe, einem unsubstituierten Heteroaryl- oder heterocyclischen Ring, Phenyl (Ph), substituiertem Ph, -O(Ph), substituiertem -O(Ph), -CH₂(Ph) oder substituiertem -CH₂(Ph); y 0–6 ist und V eine Linkergruppe ist. Zu Beispielen für Substituenten auf einer aliphatischen Gruppe oder dem Phenyl-Ring von R° zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy oder Haloalkyl.

[0025] Eine aliphatische Gruppe oder ein nicht aromatischer heterocyclischer Ring können einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen für geeignete Substituenten auf dem gesättigten Kohlenstoff einer aliphatischen Gruppe oder eines nicht aromatischen heterocyclischen Rings zählen die oben für den nicht gesättigten Kohlenstoff einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe aufgeführten, sowie die folgenden: =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =N-, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂ (Alkyl), NNHSO₂ (Alkyl) oder =NR*, wobei jedes R* unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer unsubstituierten aliphatischen Gruppe oder einer substituierten aliphati-

schen Gruppe. Zu Beispielen für Substituenten auf der aliphatischen Gruppe zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy oder Haloalkyl.

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

[0027] Der Begriff „Linkergruppe“ oder „Linker“ steht für einen organischen Anteil, der zwei Teile einer Verbindung verbindet. Linker bestehen typischerweise aus einem Atom, wie Sauerstoff oder Schwefel, einer Einheit, wie $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, oder einer Kette von Atomen, wie einer Alkyliden-Kette. Die molekulare Masse eines Linkers liegt typischerweise im Bereich von 14 bis 200, vorzugsweise im Bereich von 14 bis 96 mit einer Länge von bis zu etwa sechs Atomen. Zu Beispielen für Linker zählen eine gesättigte oder ungesättigte C_{1-6} -Alkyliden-Kette, die gegebenenfalls substituiert ist, und wobei ein oder zwei gesättigte Kohlenstoffe der Kette gegebenenfalls ersetzt werden durch $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$ oder $-NHSO_2-$.

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

[0029] Eine Kombination von Substituenten oder Variablen ist nur vertretbar, wenn diese Kombination zu einer stabilen oder chemisch möglichen Verbindung führt. Eine stabile Verbindung oder chemisch mögliche Verbindung ist eine, bei der die chemische Struktur nicht wesentlich verändert wird, wenn sie bei einer Temperatur von 40°C oder weniger bei Nichtvorhandensein von Feuchtigkeit oder anderen chemisch reaktiven Bedingungen für mindestens eine Woche aufbewahrt wird.

[0030] Wenn nicht anders dargelegt wird, schließen die hierin dargestellten Strukturen auch alle stereochemischen Formen der Struktur, d.h. die R- und S-Konfigurationen für jedes asymmetrische Zentrum, ein. Daher sind einzelne stereochemische Isomere sowie enantiomerische und diastereomerische Mischungen der vorliegenden Verbindungen im Bereich der Erfindung. Wenn nicht anders dargelegt wird, bedeuten hierin dargestellte Strukturen auch, dass sie Verbindungen beinhalten, die sich nur durch das Vorhandensein eines oder mehrerer isotopisch angereicherter Atome unterscheiden. Zum Beispiel befinden sich Verbindungen, die die vorliegenden Strukturen aufweisen, außer, dass eine Wasserstoff durch ein Deuterium oder Tritium ersetzt ist, oder dass ein Kohlenstoff durch einen ^{13}C - oder ^{14}C -angereicherten Kohlenstoff ersetzt ist, im Bereich dieser Erfindung.

[0031] Verbindungen der Formel I oder Salze davon können in Zusammensetzungen formuliert werden. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung eine pharmazeutische Zusammensetzung. Bei einer Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung eine Menge des Proteinkinase-Hemmers, der wirksam ist, eine Proteinkinase, speziell Aurora-2, bei einem biologischen Muster oder bei einem Patienten zu hemmen. Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, die eine Menge des Proteinkinase-Hemmers, die wirksam ist, einen durch Aurora-2 mediierten Zustand zu behandeln oder diesem vorzubeugen, sowie ein pharmazeutisch akzeptables Trägermittel, Hilfsmittel oder Bindemittel aufweisen, können für die Verabreichung für einen Patienten formuliert werden.

[0032] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon für die Verwendung zum Behandeln oder Vorbeugen einer durch Aurora-2 mediierten Krankheit mit einem Aurora-2-Hemmer.

[0033] Die Begriffe „Durch Aurora-2 mediierte Krankheit“ oder „Durch Aurora-2 mediierten Zustand“, wie hierin verwendet, meinen jede Krankheit oder anderen gesundheitsschädigenden Zustand, bei denen erkannt wird, dass Aurora eine Rolle spielt. Die Begriffe „Durch Aurora-2 mediierte Krankheit“ oder „Durch Aurora-2

mediierter Zustand" meinen auch solche Krankheiten, die durch Behandeln mit einem Aurora-2-Hemmer gelindert werden. Diese Zustände beinhalten ohne Einschränkung Dickdarm-, Brust-, Magen- und Eierstockkrebs.

[0034] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft das Hemmen von Aurora-2-Aktivität in einer biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontakt bringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2-Hemmer der Formel I oder einer Zusammensetzung davon aufweist.

[0035] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zum Anwenden beim Hemmen von Aurora-2-Aktivität bei einem Patienten.

[0036] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon zum Anwenden beim Behandeln oder Vorbeugen einer durch GSK-3 mediierten Krankheit mit einem GSK-3-Hemmer.

[0037] Die Begriffe „Durch GSK-3 mediierte Krankheit" oder „Durch GSK-3 medierter Zustand", wie hierin verwendet, meinen jede Krankheit oder anderen gesundheitsschädigenden Zustand oder Status, bei denen bekannt ist, dass GSK-3 eine Rolle spielt. Zu diesen Krankheiten oder Zustände zählen, ohne einzuschränken, Diabetes, Alzheimersche Krankheit, Huntingtonsche Chorea, Parkinsonsche Krankheit, AIDS-assoziierte Demenz, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), multiple Sklerose (MS), Schizophrenie, Kardiomyozeten-Hypertrophie, Reperusions-Syndrom/Ischämie und Kahlheit.

[0038] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Verstärken von Glycogensynthese und/oder Senken des Blutzuckerspiegels bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders nützlich für Diabetespatienten. Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Erzeugung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, das zum Anhalten oder Verlangsamten des Fortschreitens von Alzheimerscher Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Phosphorylierung von β -Catenin, was zum Behandeln von Schizophrenie nützlich ist.

[0039] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft das Hemmen von GSK-3-Aktivität in einem biologischen Muster, welches Verfahren das Zusammenbringen des biologischen Musters mit einem GSK-3-Hemmer der Formel I aufweist.

[0040] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, Zur Verwendung beim Hemmen von GSK-3-Aktivität bei einem Patienten.

[0041] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon Zur Verwendung beim Behandeln oder Vorbeugen einer durch CDK-2 mediierten Krankheit mit einem CDK-2-Hemmer.

[0042] Die Begriffe „Durch CDK-2 mediierte Krankheit" oder „Durch CDK-2 medierter Zustand", wie hierin verwendet, meinen jede Krankheit oder anderen gesundheitsschädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass CDK-2 eine Rolle spielt. Die Begriffe „Durch CDK-2 mediierte Krankheit" oder „Durch CDK-2 medierter Zustand" meinen auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch das Behandeln mit einem CDK-2-Hemmer gelindert werden. Diese Zustände beinhalten, ohne einzuschränken, Krebs, Alzheimersche Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Zytomegalovirus, HIV, Herpes, Schuppenflechte, Arteriosklerose, Alopezie und Autoimmunkrankheiten, wie rheumatische 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 Instigational Drugs, 2, 40–59 (2000).

[0043] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von CDK-2-Aktivität bei 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 Vorbeugen von durch ERK-2 mediierten Krankheiten durch einen ERK-2-Hemmer.

[0045] Die Begriffe „Durch ERK-2 mediierte Krankheit" oder „Durch ERK-2 medierter Zustand", wie hierin ver-

wendet, meinen jede Krankheit oder anderen gesundheitsschädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass ERK-2 eine Rolle spielt. Die Begriffe „Durch ERK-2 medierte Krankheit“ oder „Durch ERK-2 medierter Zustand“ meinen auch diese Krankheiten oder Zustände, die durch das Behandeln mit einem ERK-2-Hemmer gelindert werden. zu diesen Zuständen zählen, ohne einzuschränken, Krebs, Schlaganfall, Diabetes, Hepatomegalie, Herzgefäßerkrankungen einschließlich Kardiomegalie, alzhimersche Krankheit, Mukoviszidose, Viruserkrankung, Autoimmunerkrankungen, Arteriosklerose, Restenose, Schuppenflechte, allergische Störungen einschließlich Asthma, Entzündung, neurologische Störungen und hormonabhängige Krankheiten. Der Begriff „Krebs“ beinhaltet ohne darauf beschränkt zu sein für folgende Krebsarten: Brust-, Eierstock-, Gebärmutterhals-, Prostata-, Hoden-, Urogenitaltrakt-, Speiseröhren-, Kehlkopfkrebs, Glioblastome, Neuroblastome, Magen-, Hautkrebs, Keratoakanthome, Lungenkrebs, Epidermis-, Großzell-, Kleinzell-, Lungenadenokarzinome, Knochen-, Darmkrebs, Adenome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Adenokarzinome, Schilddrüsenkrebs, Follikel-, undifferenzierte Karzinome, Papillenkarzinome, Seminome, Melanome, Sarkome, Blasen-, Leberkarzinom und Gallenwegskrebs, Nierenkarzinom, Mykloide-, Lymphstörungen, Hodgkin-Krankheit, Haarzellen-, Mundhöhlen- und Rachenkrebs (oral), Lippen-, Zungen-, Mund-, Rachen-, Dünndarm-, Dickdarm-/Mastdarm-, Kolon-, Mastdarm-, Hirn- und Zentralnervensystemkrebs sowie Leukämie. ERK-2-Proteinkinase und ihre Implikationen bei verschiedenen Krankheiten wurden beschrieben [Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderon 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; Raingeud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey und Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J. clin. Invest.* 99, 1478; Welch et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell mol. Biol.* 16, 589].

[0046] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von ERK-2-Aktivität bei 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 beim Behandeln oder Vorbeugen von durch AKT medierten Krankheiten durch einen AKT-Hemmer.

[0048] Die Begriffe „Durch AKT medierte Krankheit“ oder „Durch AKT medierter Zustand“, wie hierin verwendet, meinen jede Krankheit oder anderen gesundheitsschädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass AKT eine Rolle spielt. Die Begriffe „Durch AKT medierte Krankheit“ oder „Durch AKT medierter Zustand“ meinen auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch das Behandeln mit einem AKT-Hemmer gelindert werden. Durch AKT medierte Krankheiten und Zustände beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt, Proliferationsstörungen, Krebs und neurodegenerative Störungen. Der Zusammenhang von AKT, auch bekannt als Proteinkinase B, mit verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Khwaja, A., *Nature*, pp. 33–34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000].

[0049] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von AKT-Aktivität bei einer biologischen Probe oder einem Patienten.

[0050] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Vorbeugen von durch Src medierten Krankheiten mit einem Src-Hemmer.

[0051] Die Begriffe „Durch Src medierte Krankheit“ oder „Durch Src medierter Zustand“, wie hierin verwendet, meinen jede Krankheit oder anderen gesundheitsschädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass Src eine Rolle spielt. Die Begriffe „Durch Src medierte Krankheit“ oder „Durch Src medierter Zustand“ meinen auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch das Behandeln mit einem Src-Hemmer gelindert werden. Diese Zustände beinhalten ohne Einschränkung Hyperkalziämie, Osteoporose, Osteoarthritis, Krebs, symptomatische Behandlung von Knochenmarkmetastasen und Paget-Krankheit. Src-Protein-Kinase und ihre Folgen bei verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717 (2000); 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)].

[0052] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von Src-Aktivität bei einer biologischen Probe oder einem Patienten.

[0053] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Vorbeugen von durch Lck mediierten Krankheiten mit einem Lck-Hemmer.

[0054] Die Begriffe „Durch Lck mediierte Krankheit“ oder „Durch Lck medierter Zustand“, wie hierin verwendet, meinen jede Krankheit oder anderen gesundheitsschädigenden Zustand, bei dem bekannt ist, dass Lck eine Rolle spielt. Die Begriffe „Durch Lck mediierte Krankheit“ oder „Durch Lck medierter Zustand“ meinen auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch das Behandeln mit einem Lck-Hemmer gelindert werden. Durch Lck mediierte Krankheiten oder Zustände beinhalten, sind aber nicht beschränkt darauf, Autoimmunkrankheiten, wie Transplantatabstoßung, Allergien, rheumatische Arthritis und Leukämie. Der Zusammenhang von Lck mit verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Molina et al., Nature, 357, 161 (1992)].

[0055] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von Lck-Aktivität bei einem biologischen Muster oder einem Patienten.

[0056] Die Begriffe „Pharmazeutisch akzeptable Trägermittel, Hilfsmittel oder Bindemittel“ betreffen ein nicht toxisches Trägermittel, Hilfsmittel oder Bindemittel, das einem Patienten zusammen mit einer Verbindung dieser Erfindung verabreicht werden kann und das die pharmakologische Aktivität davon nicht zerstört.

[0057] Der Begriff „Patient“ beinhaltet humane und veterinäre Subjekte.

[0058] Der Begriff „Biologische Probe“, wie hierin verwendet, beinhaltet, ohne einzuschränken, Zellkulturen oder Extrakte davon, Präparate eines Enzyms, das für in vitro-Untersuchungen geeignet ist, biopsiertes Material, das von einem Säugetier entnommen wurde, oder Extrakte davon; und Blut, Speichel, Urin, Kot, Samen, Tränen oder andere Körperflüssigkeiten oder Extrakte davon.

[0059] Eine zum Hemmen von Proteinkinase, zum Beispiel Aurora-2 und GSK-3, wirksame Menge ist eine Menge, die ein messbares Hemmen der Kinaseaktivität hervorruft, verglichen mit der Aktivität des Enzyms bei Nichtvorhandensein eines Hemmers. Jedes Verfahren kann angewendet werden, um das Hemmen zu bestimmen, wie zum Beispiel die unten beschriebenen biologischen Testbeispiele.

[0060] Pharmazeutisch akzeptable Trägermittel, die in diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen angewendet werden können, sind auf dem Fachgebiet allgemein bekannt. Sie beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt, Ionenaustauscher, Alumina, Aluminumstearat, Lecithin, Serumproteine, wie humanes Serumalbumin, Puffersubstanzen, wie Phosphate, Glyzine, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, teilweise glyceride Mischungen von gesättigten Pflanzenfettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte, wie Protaminsulfate, Dinatrium-Wasserstoffsulfat, Kalium-Wasserstoffsalz, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesium-Trisilikat, Polyvinyl-Pyrrolidon, Substanzen auf Zellulosebasis, Polyethylen-Glykol, Natrium-Carboxymethylzellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymere, Polyethylen-Glykol und Wollfett.

[0061] 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, beinhaltet subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekale, intrahepatische, intralesionale und intrakranale Injektions- und Infusionstechniken. Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen oral, intraperitoneal oder intravenös verabreicht.

[0062] Sterile injizierbare Formen der Zusammensetzungen dieser Erfindung können eine wässrige oder ölige Suspension sein. Diese Suspensionen können nach den auf dem Fachgebiet bekannten Technologien unter Verwendung geeigneter Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspendiermittel formuliert werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht toxischen, parenteral-verträglichen Verdünnungs- oder Lösungsmittel sein, wie zum Beispiel eine Lösung in 1,3-Butanediol. Zu akzeptablen Trägersubstanzen und Lösungsmitteln, die eingesetzt werden können, zählen Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Zusätzlich werden herkömmlicher Weise sterile Fettöle als Lösungs- oder Suspendiermedium eingesetzt. Zu diesem Zweck kann jedes milde Fettöl einschließ-

lich synthetischer Mono- oder Di-Glyzeride eingesetzt werden. Fettsäuren, wie Oleinsäure und ihre Glyzerid-derivative sind nützlich beim Herstellen von Injektionsstoffen, wie es natürliche pharmazeutisch akzeptable Öle sind, wie Olivenöl oder Rizinusöl, besonders in ihrer polyoxyethylierten Versionen. Diese Öllösungen oder -suspensionen können auch ein langkettiges Alkoholverdünnungs- oder -dispersionsmittel, wie Carboxymethyl-Zellulose oder andere Dispersionsmittel sein, die allgemein für die Formulierung pharmazeutisch akzeptabler Dosierungsformen einschließlich Emulsionen und Suspensionen verwendet werden. Andere allgemein angewendete oberflächenaktive Substanzen, wie Tweens, Spans und andere emulgierende Wirkstoffe oder Verstärker der Bioverfügbarkeit, die allgemein bei der Herstellung pharmazeutisch akzeptabler fester, flüssiger oder anderer Dosierungsformen angewendet werden, können auch zu Formulierungszwecken angewendet werden.

[0063] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können oral in jeder oral akzeptablen Dosierungsform verabreicht werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Kapseln, Tabletten, wässrige Suspensionen oder Lösungen. Im Fall von Tabletten für den oralen Gebrauch beinhalten allgemein verwendete Trägermittel Laktose und Maisstärke. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, werden auch typischerweise hinzugefügt. Für die orale Verabreichung in Kapselform beinhalten nützliche Verdünnungsmittel Laktose und getrocknete Maisstärke. Wenn wässrige Suspensionen für die orale Anwendung benötigt werden, wird die aktive Zutat mit Emulgier- und Suspendiermitteln kombiniert. Wenn gewünscht, können auch gewisse Süß-, Geschmacks- oder Farbstoffe hinzugefügt werden.

[0064] Alternativ dazu können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung in der Form von Zäpfchen für die rektale Verabreichung verabreicht werden. Diese können durch Mischen des Wirkstoffs mit einem nicht reizenden Hilfsstoff, der bei Zimmertemperatur fest, aber flüssig bei Rektaltemperatur ist und daher im Mastdarm schmilzt, um das Medikament freizusetzen. Diese Materialien beinhalten Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglykole.

[0065] Pharmazeutische Verbindungen dieser Erfindung können auch topisch verabreicht werden, besonders wenn das Behandlungsziel Bereiche oder Organe beinhaltet, die für eine topische Anwendung leicht erreichbar sind, einschließlich Erkrankungen des Auges, der Haut oder des unteren Darmtrakts. Geeignete topische Formulierungen sind für jeden dieser Bereiche oder Organe leicht angefertigt.

[0066] Örtliche Anwendungen für den unteren Darmtrakt können als eine rektale Zäpfchenformulierung (siehe oben) oder als eine geeignete Klistierformulierung ausgeführt sein. örtlich-transdermale Pflaster können auch verwendet werden.

[0067] Für örtliche Anwendungen können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als eine geeignete Salbe formuliert sein, die den aktiven Bestandteil, der in einem oder mehreren Trägermitteln suspendiert oder aufgelöst ist, enthält. Trägermittel für örtliche Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt, Mineralöl, flüssige Vaseline, weiße Vaseline, Propylenglykol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylen-Verbindung, emulgierendes Wachs und Wasser. Alternativ dazu können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als eine geeignete Lotion oder Creme formuliert werden, die den aktiven Bestandteil, der in einem oder mehreren Trägermitteln suspendiert oder aufgelöst ist, enthält. Geeignete Trägermittel beinhalten, sind aber nicht darauf beschränkt, Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylsterwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

[0068] Für eine ophthalmische Verwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, ph-angepasster, steriler Salzlösung oder vorzugsweise als Lösungen in isotonischer, ph-angepasster, steriler Salzlösung, entweder mit oder ohne Konservierungsmittel, wie Benzylalkoniumchlorid, formuliert werden. Alternativ dazu können die pharmazeutischen Zusammensetzungen für ophthalmische Verwendungen als eine Salbe, wie Vaseline, formuliert werden.

[0069] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch als nasales Aerosolspray oder durch nasales Inhalieren verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen werden gemäß auf dem Fachgebiet gut bekannten Technologien der pharmazeutischen Formulierung hergestellt und können als Lösungen in Salzlösung, wobei Benzylalkohol oder andere geeignete Konservierungsmittel eingesetzt werden, Absorptionsbeschleuniger, um die Bioverfügbarkeit zu verstärken, Fluorkohlenstoffe und/oder konventionelle, lösende oder dispergierende Wirkstoffe hergestellt werden.

[0070] Zusätzlich zu den Verbindungen dieser Erfindung können pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen dieser Erfindung in Zusammensetzungen eingesetzt werden, um die oben bestimmten Krankheiten

oder Störungen zu behandeln oder zu verhindern.

[0071] Ein „pharmazeutisch akzeptables Salz“ meint jedes pharmazeutisch akzeptable Salz einer Verbindung dieser Erfindung, das nach Verabreichung an einen Empfänger in der Lage ist, entweder direkt oder indirekt, eine Verbindung dieser Erfindung oder ein hemmend wirksamer Metabolit oder einen Rückstand davon bereitzustellen. Besonders bevorzugte Salze sind jene, die die Bioverfügbarkeit der Verbindungen dieser Erfindung erhöhen, wenn diese Verbindungen einem Patienten verabreicht werden (z.B. indem sie einer oral verabreichten Verbindung ermöglichen, einfacher im Blut absorbiert zu werden), oder die die Zuführung der Stammverbindung zu einem biologischen Kompartiment (z.B. dem Gehirn oder Lymphsystem) bezüglich der Stammspezies verstärken.

[0072] Zu Pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen dieser Erfindung zählen ohne Einschränkungen Metallsalze.

[0073] Zu Pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen dieser Verbindungen zählen jene, die aus pharmazeutisch akzeptablen anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Beispiele für geeignete Säuresalze beinhalten Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzenesulfonat, Bisulfat, Butyrate, Citrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Format, Fumarat, Glycoheptanoat, Glycerophosphat, Glycolat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphtalensulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Salicylate, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocynat, Tosylat und Undecanoat. Andere Säuren, wie Oxalsäure können, obwohl sie selbst nicht pharmazeutisch akzeptabel sind, bei der Erzeugung von Salzen, die als Zwischenprodukte beim Gewinnen der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Säurezusatzsalze nützlich sind, eingesetzt werden.

[0074] Salze, die aus geeigneten Basen gewonnen werden beinhalten Alkalimetall (z.B. Natrium und Kalium), Erdalkalimetalle (z.B. Magnesium), Ammonium- und $N^+(C_{1-4} \text{ Alkyl})_4$ -Salze. Diese Erfindung sieht auch die Quaternisierung aller alkalischen stickstoffhaltigen Gruppen der hierin eingeschlossenen Verbindungen vor. Wasser oder öllösliche oder dispergierbare Produkte können durch diese Quaternisierung erhalten werden.

[0075] Die Menge des Proteinkinase-Hemmers, die mit den Trägermaterialien zum Herstellen einer einzelnen Dosierungsform kombiniert werden kann, variiert in Abhängigkeit von dem behandelten Patienten und der bestimmten Verabreichungsform. Vorzugsweise sollen die Zusammensetzungen so formuliert werden, dass eine Dosierung von zwischen 0,01–100 mg/kg Körpergewicht/Tag des Hemmers einem Patienten, der diese Zusammensetzungen erhält, verabreicht werden kann.

[0076] Es versteht sich auch, dass ein spezifischer Dosierungs- und Behandlungsplan für jeden bestimmten Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängt, einschließlich der Aktivität der eingesetzten spezifischen Verbindung, des Alters, des Körpergewichts, des allgemeinen Gesundheitszustands, des Geschlechts, der Diät, der Zeit der Verabreichung, der Ausscheidungsrate, der Medikamentenkombination und der Einschätzung des behandelnden Arztes und der Schwere der einzelnen behandelten Krankheit. Die Menge des Hemmers hängt auch von der bestimmten Verbindung in der Zusammensetzung ab.

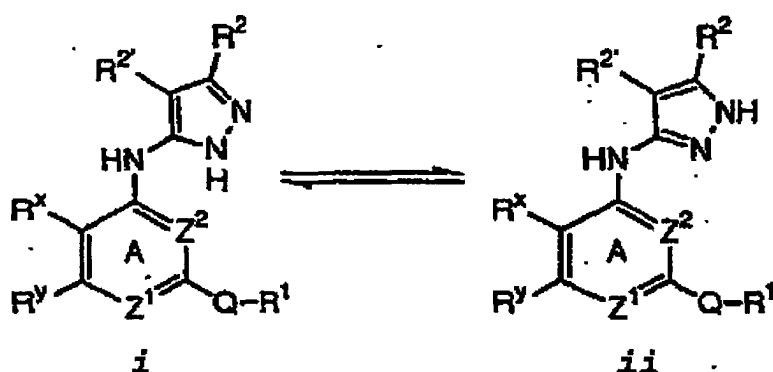
[0077] In Abhängigkeit von dem bestimmten, durch Proteinkinase mediierten zu behandelnden oder vorzubeugenden Zustand können zusätzliche therapeutische Wirkstoffe, die normalerweise zum Behandeln oder Vorbeugen dieses Zustands verabreicht werden, zusammen mit Hemmern dieser Erfindung verabreicht werden. Zum Beispiel können bei der Krebsbehandlung andere chemotherapeutische Wirkstoffe oder andere antiproliferative Wirkstoffe mit gegenwärtigen Verbindungen zur Krebsbehandlung kombiniert werden. Diese Wirkstoffe beinhalten, ohne einzuschränken, Adriamycin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Flourouracil, Topotecan, Taxol, Interferone und Platinderivate.

[0078] Zu weiteren Beispielen für Wirkstoffe, mit denen die Hemmer dieser Erfindung auch kombiniert werden können, zählen, ohne einzuschränken, Wirkstoffe zum Behandeln von Diabetes, wie Insulin oder Insulinanaloge in injizierbarer oder inhalierbarer Form, Glitazone, Alphaglucosidase-Hemmer, Biguanide, Insulinsensibilisatoren und Sulfonyl-Harnstoffe; entzündungshemmende Wirkstoffe, wie Corticosteroide, TNF-Blocker, IL-1 RA, Azathioprin, Cyclophosphamid und Sulfasalazin; immunomodellierende und immunsuppressive Wirkstoffe, wie Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolat-Mofetil, Interferone, Corticosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprin und Sulfasalazin; neurotrophische Faktoren, wie Acetylcholinesterase-Hemmer, MAO-Hemmer, Interferone, Antikonvulsiva, Ionenkanal-Blocker, Riluzol und Wirkstoffe gegen Parkinsonsche Krankheit;

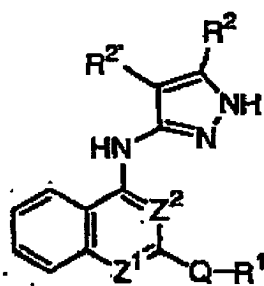
Wirkstoffe zum Behandeln von Herzgefäßerkrankung, wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Diuretica, Nitrate, Calciumkanal-Blocker, und Statine; Wirkstoffe zum Behandeln von Lebererkrankung, wie Corticosteroide, Cholestyramin, Interferone und antivirale Wirkstoffe; Wirkstoffe zum Behandeln von Blutstörungen, wie Corticosteroide, Wirkstoffe gegen Leukämie, und Wachstumsfaktoren; und Wirkstoffe zum Behandeln von Immundefektstörungen, wie Gamma-Globulin.

[0079] Diese zusätzlichen Wirkstoffe können getrennt von der den Proteinkinase-Hemmer enthaltenden Zusammensetzung als Teil eines multiplen Dosierungsplans verabreicht werden. Alternativ dazu können diese Wirkstoffe Teil einer einzelnen Dosierungsform sein, die mit dem Proteinkinase-Hemmer dieser Erfindung in einer einzelnen Zusammensetzung zusammengemischt sind.

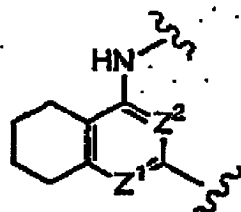
[0080] Verbindungen dieser Erfindung können in alternativen tautomeren Formen vorkommen, wie in den Tautomeren i und ii, die unten gezeigt sind. Wenn nicht anders angegeben, soll die Darstellung des einen Tautomers den anderen einschließen.



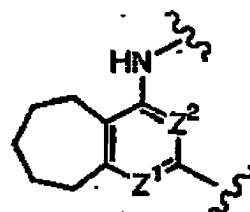
[0081] R^x und R^y können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, wobei ein bicyclisches Ringsystem vorgesehen ist, welches Ring A enthält. Bevorzugte R^x -/ R^y -Ringe enthalten einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei dieser R^x -/ R^y -Ring gegebenenfalls substituiert ist. Beispiele von bicyclischen Systemen, die Ring A enthalten, sind unten durch Verbindungen I-A bis I-BB gezeigt, wobei Z^1 Stickstoff oder $C(R^8)$ ist und Z^2 Stickstoff oder $C(H)$ ist.



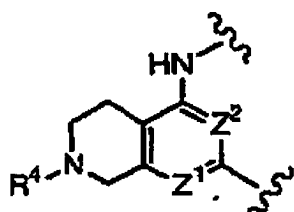
I-A



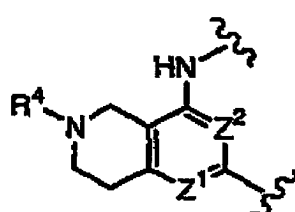
I-B



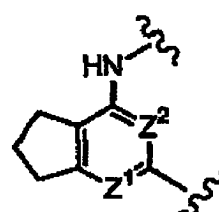
I-C



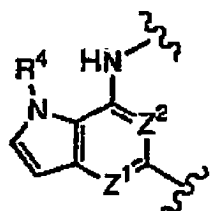
I-D



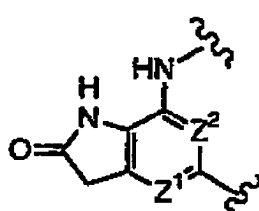
I-E



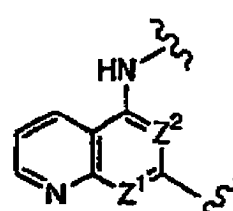
I-F



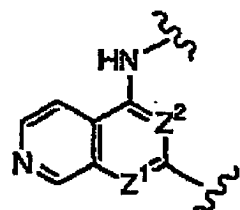
I-G



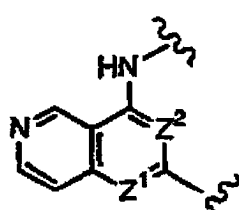
I-H



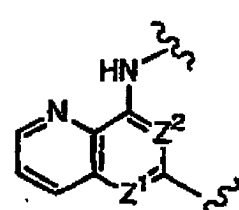
I-I



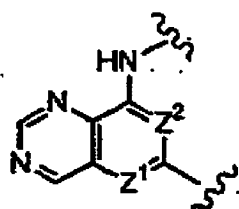
I-J



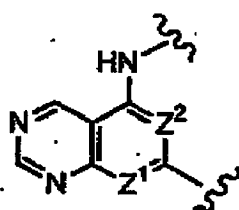
I-K



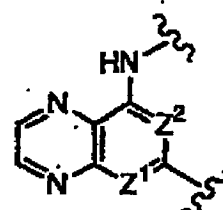
I-L



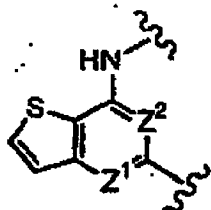
I-M



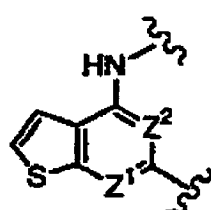
I-N



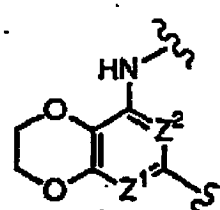
I-O



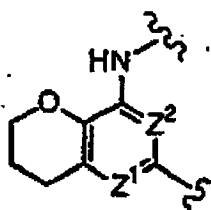
I-P



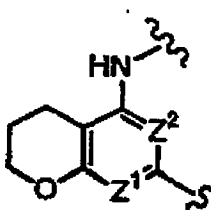
I-Q



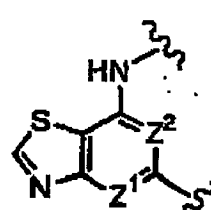
I-R



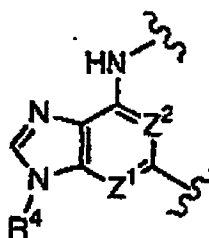
I-S



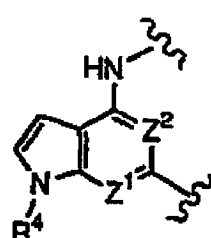
I-T



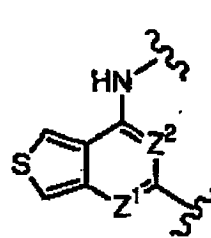
I-U



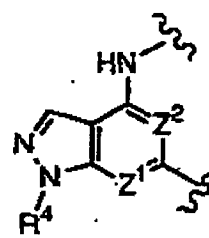
I-V



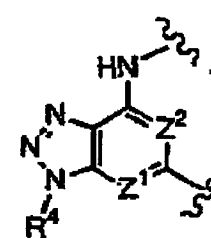
I-W



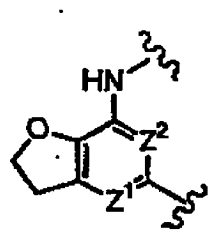
I-X



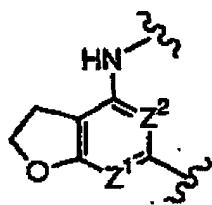
I-Y



I-Z



I-AA

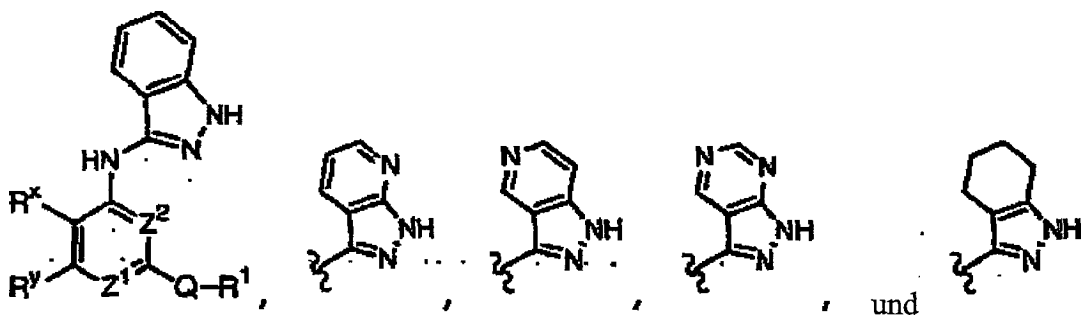
**I-BB**

[0082] Bevorzugte bicyclische Ring-A-Systeme beinhalten I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-I, I-J, I-K, I-P, I-Q, I-V und I-U, mehr bevorzugt I-A, I-B, I-D, I-E, I-J, I-P und I-V, und am meisten bevorzugt I-A, I-B, I-D, I-E und I-J.

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

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

[0085] R^2 und $R^{2'}$ können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, wobei ein bicyclisches Ringsystem, welches einen Pyrazolring enthält, vorgesehen ist. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring, wobei der kondensierte Ring gegebenenfalls substituiert ist. Diese werden beispielhaft in den folgenden Formel I-Verbindungen mit einem Pyrazol-enthaltendem bicyclischen Ringsystem dargestellt:

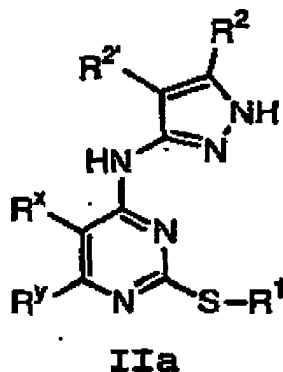


[0086] Zu bevorzugten Substituenten auf dem $R^2/R^{2'}$ kondensierten Ring zählen eine oder mehrere der folgenden: Halogen, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ -Alkyl, $-C_{1-3}$ -Haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-3}-Alkyl)$, $-CO_2(C_{1-3}-Alkyl)$, $-CN$, $-SO_2(C_{1-3}-Alkyl)$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3}-Alkyl)$,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

[0087] Wenn das Pyrazol-Ringsystem monocyclisch ist, zählen zu den bevorzugten R^2 -Gruppen Wasserstoff, C_{1-4} -Aliphatisch, Alkoxyarbnyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Penylaminocarbonyl und (N-Heterocycl-lyl)-Carbonyl. Zu Beispielen dieser bevorzugten R^2 -Substituenten zählen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Phenyl CO_2H , CO_2CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$,

CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(Cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇)₂, 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.

[0088] Eine Ausführungsform, die besonders nützlich für die Behandlung von durch Aurora-2 mediierten Krankheiten ist, betrifft Verbindungen der Formel IIa:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

R¹ T-(Ring D) 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 Heteroary- oder Heterocyclylring 1–4 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T-R⁵ oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare Ringstickstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch -R⁴;

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

Z eine C₁₋₄-Alkylidenkette ist;

L -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;

R² und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R² mit ihren Zwischenatomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen

ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R² und R² gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R² und R² gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch R⁴;

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(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(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 voneinander 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 voneinander ausgewählt ist aus -R⁷, -COR⁷, -CO₂ (gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-Aliphat), -CON(R⁷)₂ oder -SO₂R⁷;

jedes R⁵ unabhängig voneinander 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-,

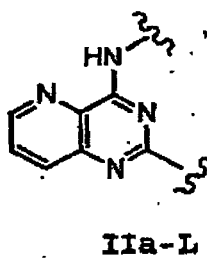
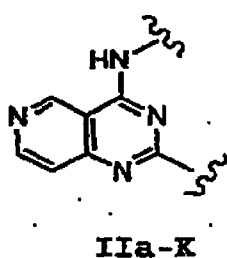
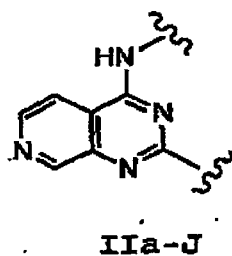
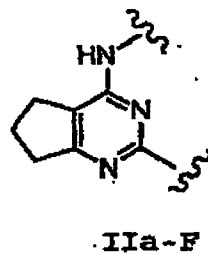
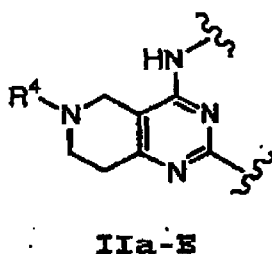
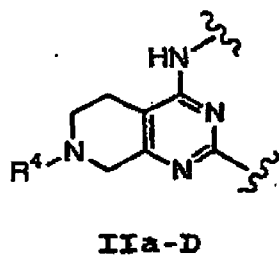
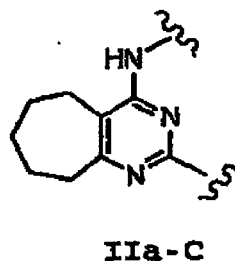
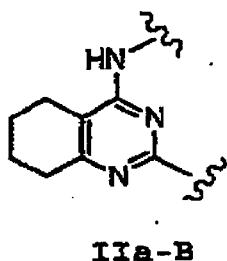
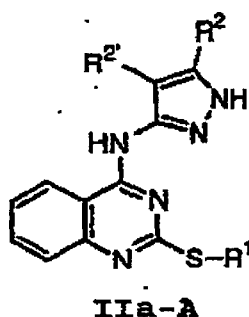
$-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$,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

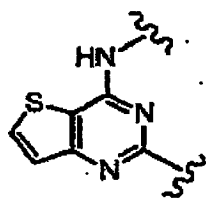
jedes R^6 unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

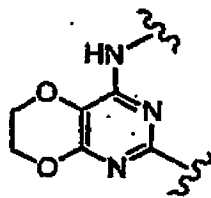
[0089] Bevorzugte durch R^x und R^y gebildete Ringe beinhalten einen 5-, 6-, oder 7-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei dieser R^x -/ R^y -Ring gegebenenfalls substituiert ist. Das stellt ein bicyclisches Ringsystem bereit, das einen Pyrimidin-Ring enthält.

[0090] Beispiele bevorzugter Pyrimidin-Ringsysteme der Formel IIa sind unten gezeigt.

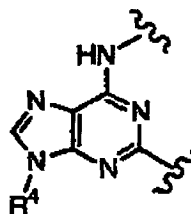




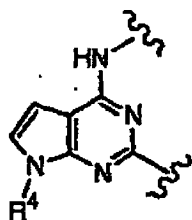
IIa-P



IIa-R



IIa-V

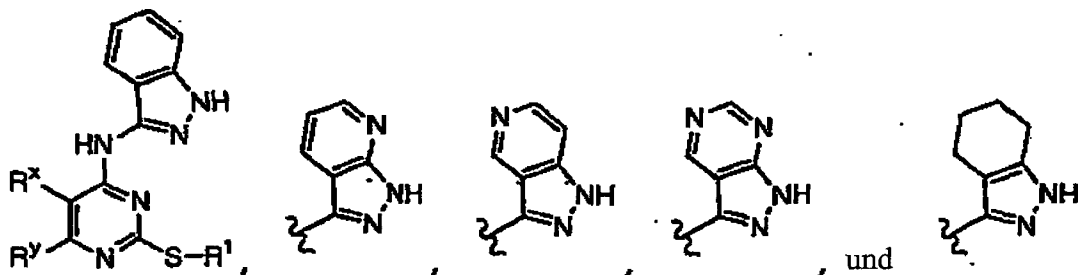


IIa-W

[0091] Zu mehr bevorzugten Pyrimidin-Ringsystemen der Formel IIa zählen IIa-A, IIa-B, IIa-D, IIa-E, IIa-J, IIa-P und IIa-V, am meisten bevorzugt IIa-A, IIa-B, IIa-D, IIa-E und IIa-J.

[0092] Der gebildete Ring, wenn R^x und R^y zusammengefasst sind, kann substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen, $-O(CH_2)_{2,4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2,4}-R$, -OR, $-N(R^4)-(CH_2)_{2,4}-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-(CH_2)_{2,4}-R$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Aliphät), $N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ oder $-OC(=O)N(R^4)_2$, wobei R und R^4 wie oben definiert sind. Zu bevorzugten R^x/R^y -Substituenten zählen Halogen, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $CON(R^4)_2$, $-CN$, $-O(CH_2)_{2,4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2,4}-R$, $-NO_2-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$ wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C_{1-6} -aliphatische Gruppe ist.

[0093] Die R^2 - und $R^{2'}$ -Gruppen der Formel IIa können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, wodurch ein bicyclisches Ringsystem, das einen Pyrazol-Ring enthält, bereitgestellt wird. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind beispielhaft in den folgenden Formel IIa-Verbindungen, die ein Pyrazol-enthaltendes bicyclisches Ringsystem enthalten, dargestellt:



[0094] Zu bevorzugten Substituenten auf dem R^2 -/ $R^{2'}$ -kondensiertem Ring der Formel IIa zählen eine oder mehrere der folgenden: Halogen, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ -Alkyl, $-C_{1-4}$ -Haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-4}-Alkyl)$, $-CO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-CN$, $-SO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}-Alkyl)$, $-NHC(O)(C_{1-4}-Alkyl)$, $-C(O)NH_2$ und $-CO(C_{1-4}-Alkyl)$, wobei das $(C_{1-4}-Alkyl)$ eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkyl-Gruppe ist. Vorzugsweise ist die $(C_{1-4}-Alkyl)$ -Gruppe Methyl oder Ethyl.

[0095] Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel IIa monocyclisch ist, zählen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl oder einer C_{1-6} -aliphatischen Gruppe zu bevorzugten R^2 -Gruppen. Zu Beispielen für diese bevorzugten R^2 -Gruppen zählen H, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl und Benzyloxypropyl. Eine bevorzugte

R²-Gruppe ist Wasserstoff.

[0096] Wenn Ring D der Formel IIa monocyclisch ist, zählen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl und Pyrazinyl zu bevorzugten Ring D-Gruppen.

[0097] Wenn Ring D der Formel IIa bicyclisch ist, zählen Naphtyl, Tetrahydronaphtyl, Indanyl, Benzimidazolyl, Quinoliny, Indolyl, Isoindolyl, Indoliny, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnoliny, Phtalazinyl, Quinazoliny, Qinoxazoliny, 1,8-Naphtyridiny und Isoquinoliny zu bevorzugten bicyclische Ring D-Gruppen.

[0098] Auf Ring D der Formel IIa zählen zu bevorzugten T-R⁵- oder V-Z-R⁵-Substituenten: Halogen, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, gegebenenfalls substituierte C₁₋₆-Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂ und N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Aliphat, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroaryl-Ring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu mehr bevorzugten R⁵-Substituenten zählen -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, CONHEt, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-Propyl), -NHSO₂(Isopropyl), NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(Cyclopropyl), -NHCO(Iso-butyl), -NHCOCH₂(Morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(Morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(Morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-Butyl), -NH(C₁₋₄-Aliphat), wie -NHMe, -N(C₁₋₄-Aliphat)₂, wie -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄-Aliphat), wie -OMe, C₁₋₄-Aliphat, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl oder t-Butyl, und -CO₂(C₁₋₄-Aliphat).

[0099] Bevorzugte Formel IIa-Verbindungen haben ein oder mehrere, am meisten bevorzugt alle Merkmale, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^x und R^y sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6-gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten kondensierten Rings unabhängig voneinander durch Oxo, T-R³ oder L-Z-R³ substituiert ist, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig voneinander durch R⁴ substituiert ist;
- (b) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleinheit ist;
- (c) Ring D ist ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus einem Aryl- oder Heteroaryl-Ring;
- (d) R² ist -R oder -T-W-R⁶ und R^{2'} ist Wasserstoff; oder R² und R^{2'} sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden; und
- (e) R³ ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -OR oder -N(R⁴)₂.

[0100] Mehr bevorzugte Verbindungen der Formel IIa haben ein oder mehrere, und mehr bevorzugt alle Merkmale, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

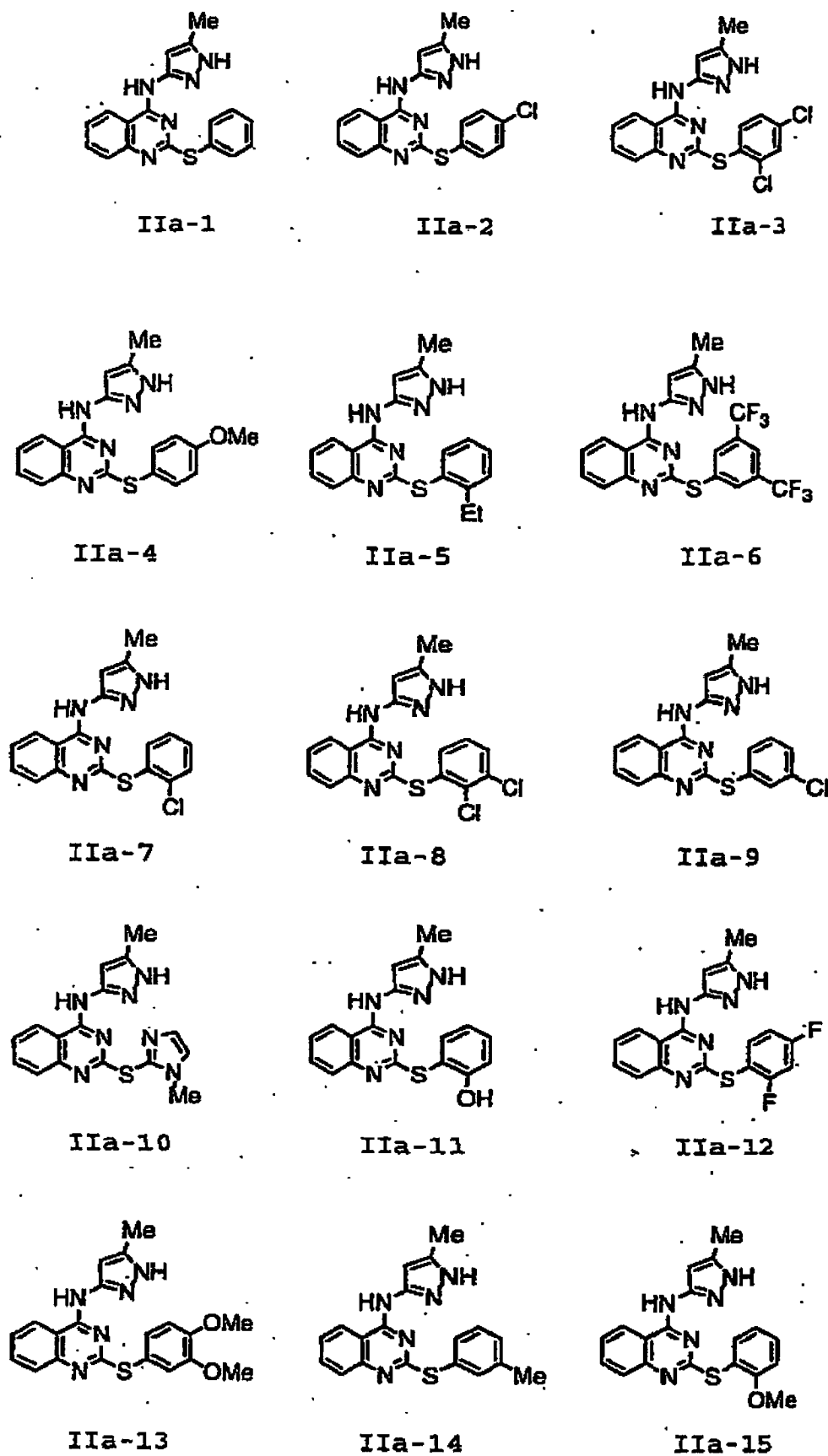
- (a) R^x und R^y sind zusammengefasst, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino- oder Imidazo-Ring zu bilden;
- (b) R¹ ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ein 5–6-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist ausgewählt aus einem Aryl- oder Heteroaryl-Ring;
- (c) R² ist -R und R^{2'} ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Aliphat, Phenyl, einem 5–6-gliedrigem Heteroaryl-Ring oder einem 5–6-gliedrigem heterocyclischem Ring; und
- (d) R³ ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR oder -N(R⁴)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Aliphat, oder 5–6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder -N(R⁴)-

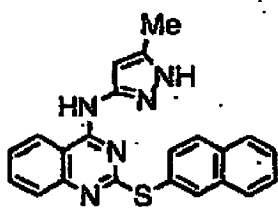
[0101] Noch mehr bevorzugte Verbindungen der Formel IIa haben ein oder mehrere, und mehr bevorzugt alle, Merkmale, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

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

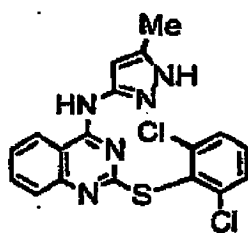
$-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphath, Phenyl, einem 5-6-gliedrigem Heteroaryl-Ring, oder einem 5-6-gliedrigem heterocyclischem Ring. Repräsentative Verbindungen der Formel IIa sind unten in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1.

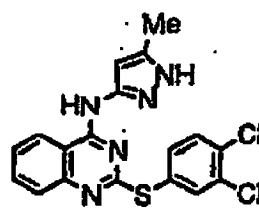




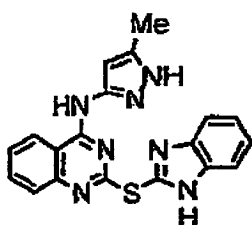
IIa-16



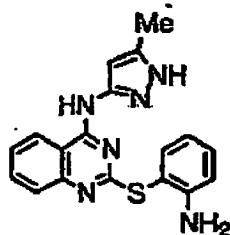
IIa-17



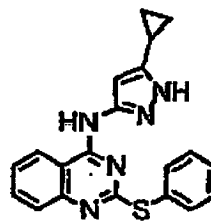
IIa-18



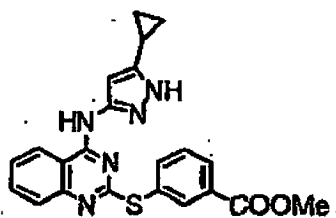
IIa-19



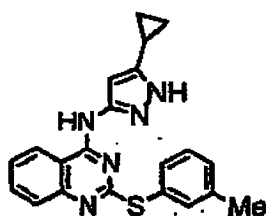
IIa-20



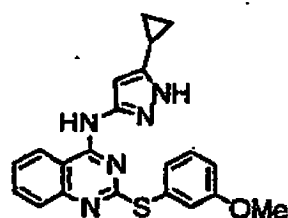
IIa-21



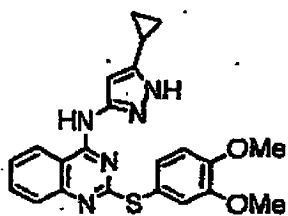
IIa-22



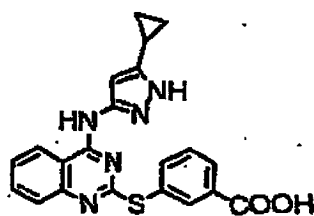
IIa-23



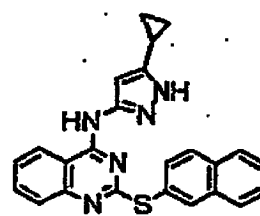
IIa-24



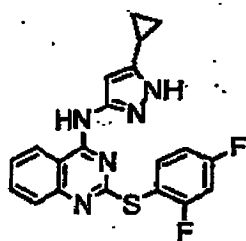
IIa-25



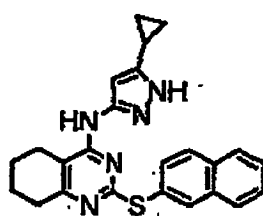
IIa-26



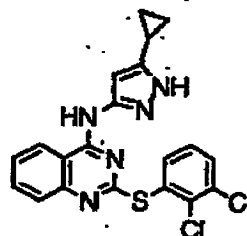
IIa-27



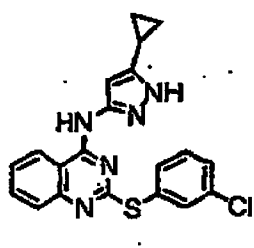
IIa-28



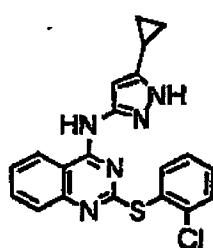
IIa-29



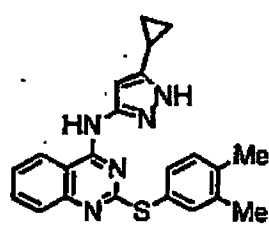
IIa-30



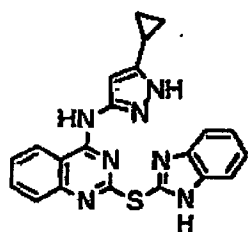
IIa-31



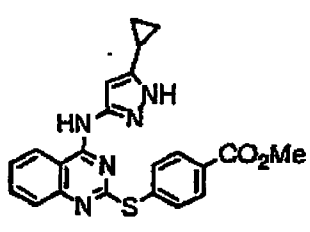
IIa-32



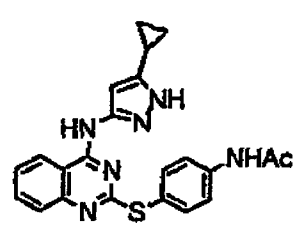
IIa-33



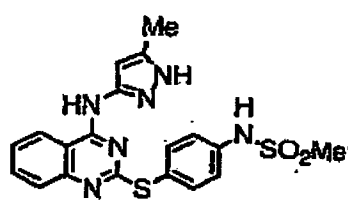
IIa-34



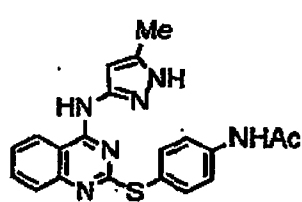
IIa-35



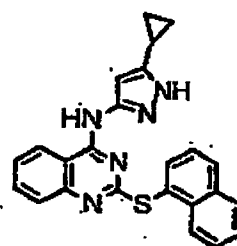
IIa-36



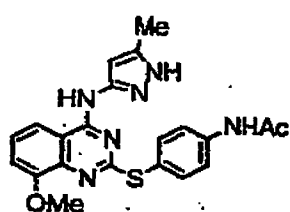
IIa-37



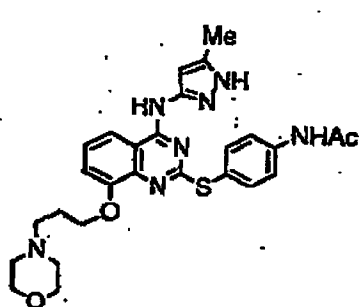
IIa-38



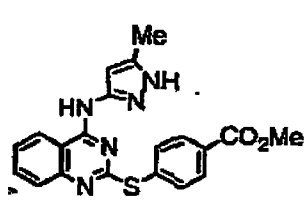
IIa-39



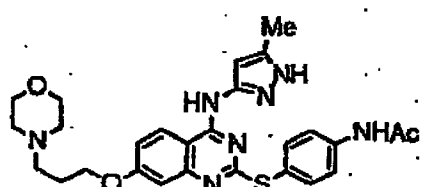
IIa-40



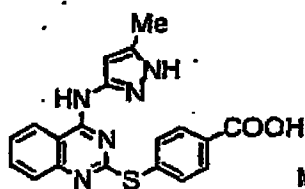
IIa-41



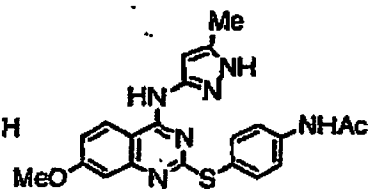
IIa-42



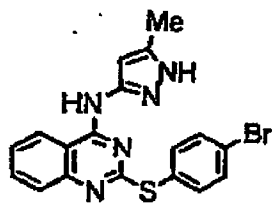
IIa-43



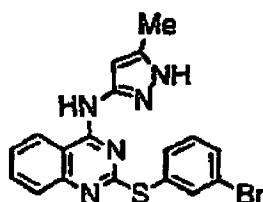
IIa-44



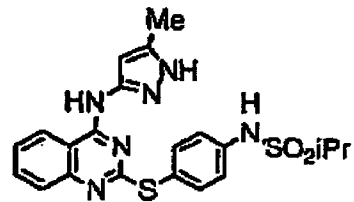
IIa-45



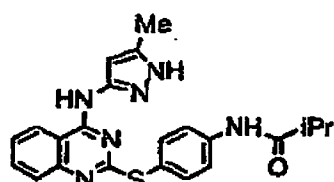
IIa-46



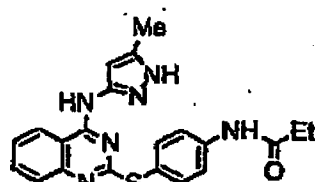
IIa-47



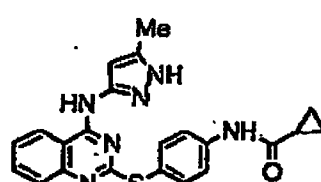
IIa-48



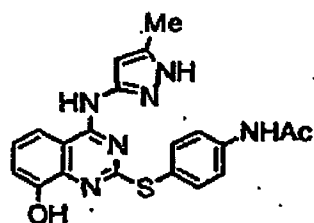
IIa-49



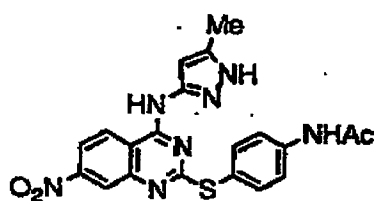
IIa-50



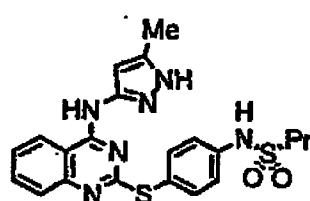
IIa-51



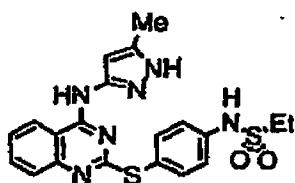
IIa-52



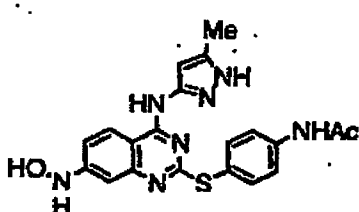
IIa-53



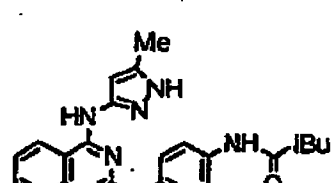
IIa-54



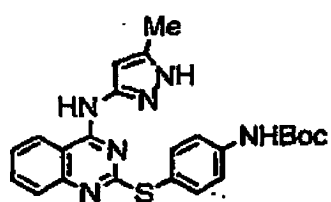
IIa-55



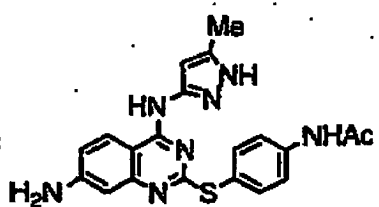
IIa-56



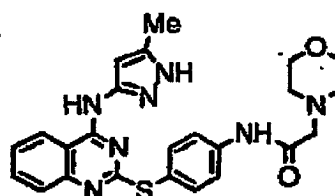
IIa-57



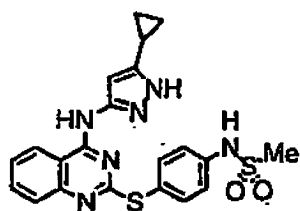
IIa-58



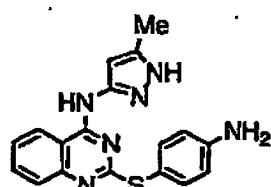
IIa-59



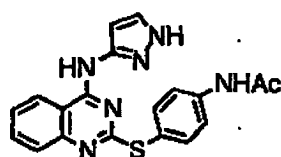
IIa-60



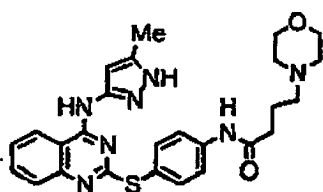
IIa-61



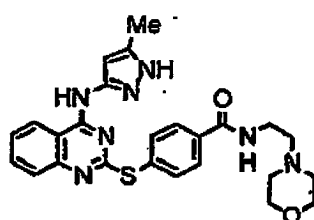
IIa-62



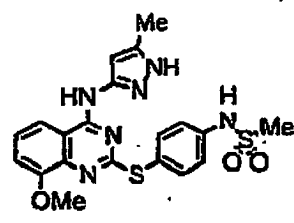
IIa-63



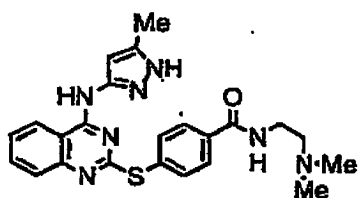
IIa-64



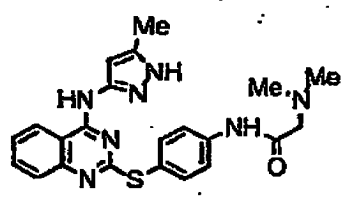
IIa-65



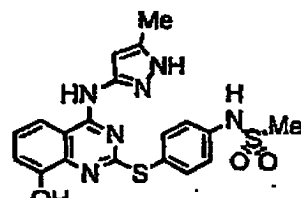
IIa-66



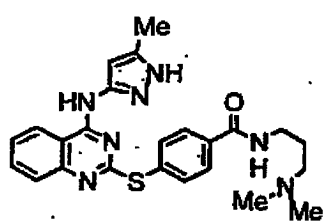
IIa-67



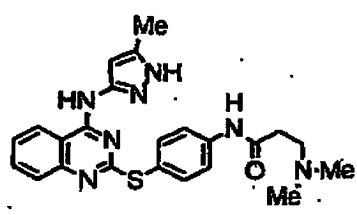
IIa-68



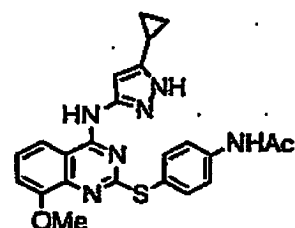
IIa-69



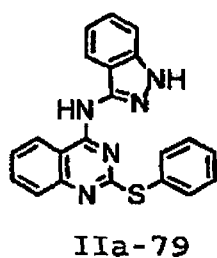
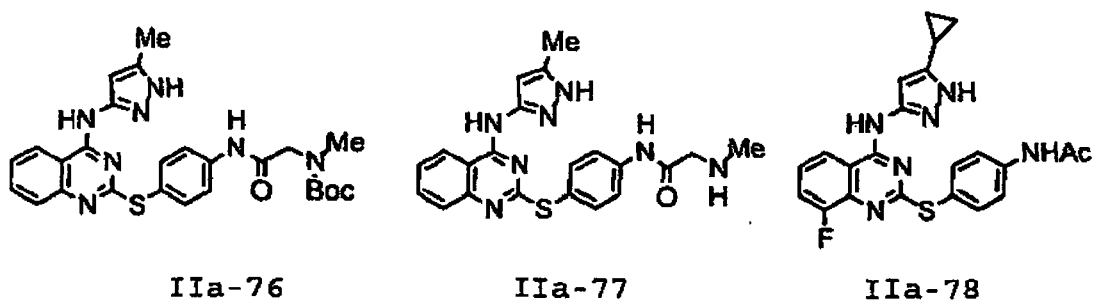
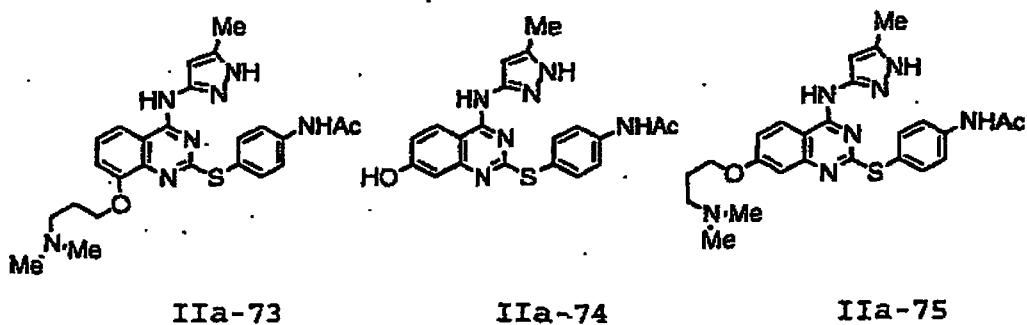
IIa-70



IIa-71



IIa-72



[0102] Bei einer weiteren Ausführungsform sieht diese Erfindung eine Zusammensetzung, die eine Verbindung von Formel IIa und ein pharmazeutisch akzeptables Trägermittel enthält, vor.

[0103] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder eine pharmazeutische Verbindung davon für die Verwendung beim Behandeln oder Vorbeugen von einer durch Aurora-2 mediierten Krankheit mit einem Aurora-2-Hemmer.

[0104] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von Aurora-2-Aktivität bei einem Patienten.

[0105] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Vorbeugen einer durch GSK-3 mediierten Krankheit mit einem GSK-3-Hemmer.

[0106] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Verstärken von Glycogensynthese und/oder Senken des Blutzuckerspiegels bei einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für Diabetespatienten nützlich. Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Erzeugung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, was für das Anhalten oder Verlangsamen der Progression von Alzheimer Krankheit nützlich ist. Ein weiterer Aspekt betrifft das Hemmen der Phosphorylierung von β -Catenin, was zum Behandeln von Schizophrenie von Nutzen ist.

[0107] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von GSK-3-Aktivität bei einem Patienten.

[0108] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Vorbeugen einer durch CDK-2 mediierten Krankheit mit einem CDK-2-Hemmer.

[0109] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder eine Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von CDK-2-Aktivität bei einem Patienten.

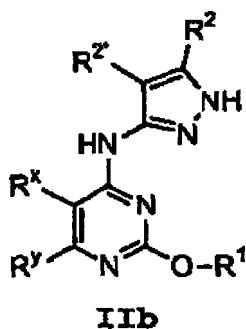
[0110] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon zur Verwendung beim Behandeln oder Vorbeugen einer durch Scr mediierten Krankheit mit einem Scr-Hemmer.

[0111] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IIa oder einer Zusammensetzung, die diese Verbindung enthält, zur Verwendung beim Hemmen von Scr-Aktivität bei einem Patienten.

[0112] Ein weiteres Verfahren betrifft das Hemmen von Aurora-2-, GSK-3-, CDK2- oder Scr-Aktivität in einer biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontakt bringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2-, GSK-3-, CDK2- oder Scr-Hemmer der Formel IIa oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon aufweist, in einer Menge, die zum Hemmen von Aurora-2, GSK-3, CDK2 oder Src wirksam ist.

[0113] Jedes der zuvor genannten Verfahren, das auf das Hemmen von Aurora-2, GSK-3, CDK2 oder Src oder das Behandeln einer Krankheit, die dadurch gelindert wird, abzielt, wird vorzugsweise mit einer bevorzugten Verbindung der Formel IIa, wie oben beschrieben, durchgeführt.

[0114] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIb:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei

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

R¹ T-(Ring D) ist;

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

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

Z eine C₁₋₄-Alkyliden-Kette ist;

L -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;

R² und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus -R-, -T-W-R⁶, oder R² und R² mit ihren Zwischenatomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen

ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R² und R² gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff des durch R² und R² gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch R⁴;

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(C₁₋₆-Aliph), -N(R⁴)N(R⁴)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 Heteroaryling mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclyling mit 5–10 Ringatomen;

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

jedes R^5 unabhängig voneinander 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 $-OC(=O)N(R^4)_2$;

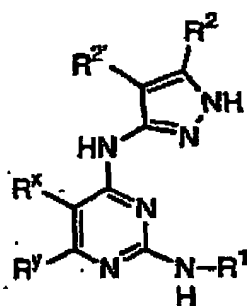
V $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ 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 voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryling zu bilden; und

jedes R^7 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 auf dem gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryling zu bilden.

[0115] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIc:



IIc

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

R^1 T-(Ring D) ist;

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

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

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

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

R^2 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus $-R$, $-T-W-R^6$, oder R^2 und R^2 mit ihren Zwischenatomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen

ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen, Oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$ oder $-V-R^6$, und jeder substituierbare Ringstickstoff des durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch R^4 ;

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

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

jedes R^5 unabhängig voneinander 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 $-OC(=O)N(R^4)_2$;

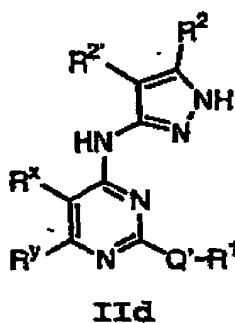
V $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ 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 voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst 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} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 auf dem gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden.

[0116] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, und die besonders nützlich für das Behandeln von durch Aurora-2 mediierten Krankheiten ist, betrifft Verbindungen der Formel IIId:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

R^x und R^y mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–7-gliedrigen Ring mit 0–3

Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden,

wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten kondensierten Rings unabhängig voneinander durch Oxo, $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$ substituiert ist, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig voneinander durch R^4 substituiert ist;

R^1 T-(Ring D) ist;

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

T eine Valenzbindung oder eine C_{1-4} -Alkyliden-Kette ist, wobei, wenn $Q' -C(R^6)_2-$ ist, eine Methylengruppe dieser C_{1-4} -Alkylidenkette gegebenenfalls ersetzt ist durch $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$ oder $-NHCO_2-$;

Z eine C₁₋₄-Alkyliden-Kette ist;

L -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;

R² und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R² mit ihren Zwischenatomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen

ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R² und R² gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff des durch R² und R² gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch R⁴;

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

jedes R⁵ unabhängig voneinander 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;

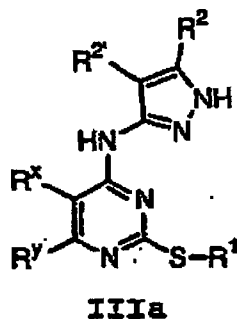
W -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- oder -CON(R⁶)- ist;

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

jedes R⁶ unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer C₁₋₄-aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶ sind auf dem gleichen Kohlenstoffatom zusammengefasst, um einen 3–6-gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden; und

jedes R⁷ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁷ auf dem gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden.

[0117] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIa:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

R¹ T-(Ring D) ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei dieser Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff

von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T-R⁵ oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare Ringstickstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch -R⁴;

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

Z eine C₁₋₄-Alkyliden-Kette ist;

L -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;

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

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

jedes R⁵ unabhängig voneinander 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;

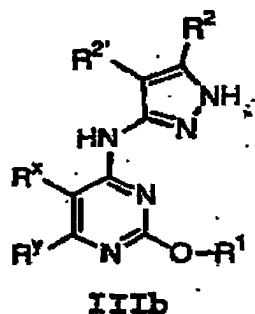
V -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -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 voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₄-aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶-Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

jedes R⁷ unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁₋₆-aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁷ auf dem gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden.

[0118] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIb:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

R¹ T-(Ring D) ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T-R⁵ oder V-Z-R⁵, und jeder substituierbare

Ringstickstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch $-R^4$;

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

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

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

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

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

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

jedes R^5 unabhängig voneinander 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 $-OC(=O)N(R^4)_2$;

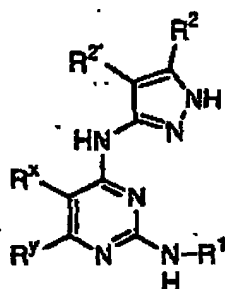
V $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ 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 voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

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

[0119] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIc:



IIIc

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

R^1 T-(Ring D) ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, $T-R^5$ oder $V-Z-R^5$, und jeder substituierbare

Ringstickstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch $-R^4$;

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

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

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

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

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

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

jedes R^5 unabhängig voneinander 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 $-OC(=O)N(R^4)_2$;

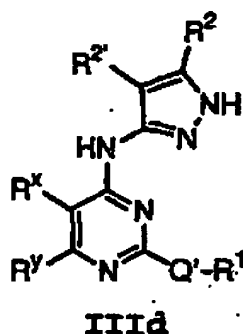
V $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ 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 voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind; um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und

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

[0120] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIId:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

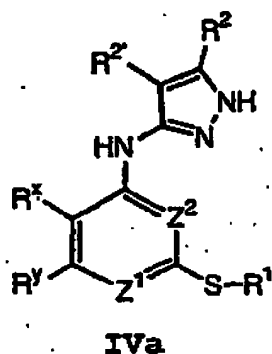
R^x und R^y unabhängig voneinander aus $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$ ausgewählt sind;

R^1 T-(Ring D) ist;

Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ist, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl- oder Carbocycl-, wobei der Heteroaryl- oder Heterocyclring 1–4 Ringheteroatome ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel aufweist, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, $T-R^5$ oder $V-Z-R^5$, und jeder substituierbare

Ringstickstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch $-R^4$;
 T eine Valenzbindung oder eine C_{1-4} -Alkyliden-Kette ist, wobei, wenn $Q' -C(R^6)_2$ ist, eine Methylengruppe dieser C_{1-4} -Alkylidenkette gegebenenfalls ersetzt ist durch $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$ oder $-NHCO_2-$;
 Z eine C_{1-4} -Alkyliden-Kette ist;
 L $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)$ oder $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ist;
 R^2 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus $-R$, $-T-W-R^6$, oder R^2 und R^2 mit ihren Zwischenatomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen, Oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$ oder $-V-R^6$, und jeder substituierbare Ringstickstoff des durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch R^4 ;
 R^3 ausgewählt ist aus $-R$, Halogen, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$, $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}\text{-Aliphat})$, $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ oder $-OC(=O)N(R^7)_2$;
 jedes R unabhängig voneinander 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 voneinander ausgewählt ist aus $-R^7$, $-COR^7$, $-CO_2$ (gegebenenfalls substituiertes C_{1-6} -Aliphat), $-CON(R^7)_2$ oder $-SO_2R^7$;
 jedes R^5 unabhängig voneinander 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 voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sind; um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;
 jedes R^6 unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer C_{1-4} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 auf dem gleichen Kohlenstoffatom zusammengefasst sind, um einen 3–6-gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden; und
 jedes R^7 unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} -aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 auf dem gleichen Stickstoff mit dem Stickstoff zusammengefasst sind, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden.

[0121] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IVa:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

Z^1 Stickstoff oder $C-R^8$ ist und Z^2 Stickstoff oder CH ist, wobei eines von Z^1 oder Z^2 Stickstoff ist;
 R^x und R^y unabhängig ausgewählt sind aus $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$, oder R^x und R^y mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–7-gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten kondensierten Rings unabhängig voneinander durch Oxo, $T-R^3$ oder $L-Z-R^3$ substituiert ist, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^x und R^y gebildeten Rings unabhängig voneinander durch R^4 substituiert ist;

R^1 T-(Ring D) ist;

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

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

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

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

R^2 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus $-R$, $-T-W-R^6$, oder R^2 und R^2 mit ihren Zwischenatomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen

ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch Halogen, Oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$ oder $-V-R^6$, und jeder substituierbare Ringstickstoff des durch R^2 und R^2 gebildeten Rings unabhängig voneinander substituiert ist durch R^4 ;

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

jedes R unabhängig voneinander 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

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

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

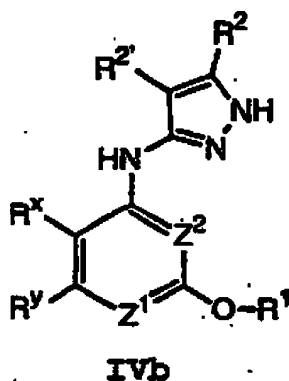
W $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$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

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

R^8 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 $-OC(=O)N(R^4)_2$.

[0122] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IVb:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

Rˣ und Rʸ unabhängig ausgewählt sind aus T-R³ oder L-Z-R³, oder Rˣ und Rʸ sind mit ihren dazwischen liegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–7-gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch Rˣ und Rʸ gebildeten kondensierten Rings unabhängig durch Oxo, T-R³ oder L-Z-R³ substituiert ist, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch Rˣ und Rʸ gebildeten Rings unabhängig durch R⁴ substituiert ist;

R¹ T-(Ring D) ist;

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

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

Z eine C₁,₄-Alkyliden-Kette ist;

L -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;

R² und R²' unabhängig ausgewählt sind aus -R, -T-W-R⁶, oder R² und R²' sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen

ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R² und R²' gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO₂, -R⁷ oder -V-R⁶, und jeder substituierbare Ringstickstoff diese Rings durch R² und R²' gebildeten kondensierten Rings unabhängig 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(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;

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 substituiertes C₁,₆-Aliphath), CON(R⁷)₂ oder SO₂R⁷;

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;

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;

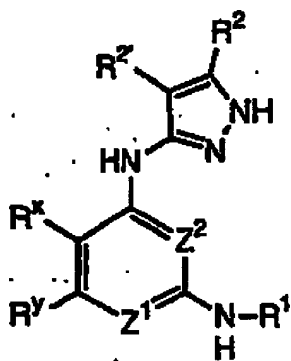
jedes R⁶ unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C₁,₄-aliphatischen Gruppe, oder zwei R⁶-Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammenge-

fasst; um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;

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

R^8 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} -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 $-OC(=O)N(R^4)_2$.

[0123] Eine weitere Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IVc:



IVc

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

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

R^1 T-(Ring D) ist;

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

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

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

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

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

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

jedes R unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C_{1-6} -Aliphath, 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} -Aliphath), $-CON(R^7)_2$ oder SO_2R^7 ;

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

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

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;

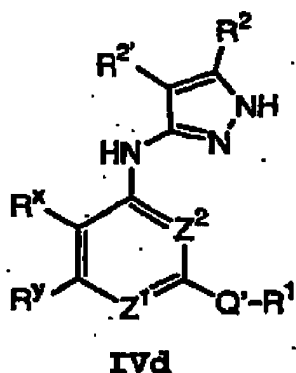
W $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,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

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

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

R^8 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} -Aliphatisch), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ oder $-OC(=O)N(R^4)_2$.

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



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

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

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

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

R^1 T-(Ring D) ist;

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 jeder substituierbare Ringkohlenstoff von Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, $T-R^5$ oder $V-Z-R^5$, und jeder substituierbare Ringstickstoff von Ring D unabhängig substituiert ist durch $-R^4$;

T eine Valenzbindung oder eine C_{1-4} -Alkyliden-Kette ist; wobei, wenn $Q' -C(R^6)_2-$ ist, dann eine Methylengruppe dieser C_{1-4} -Alkylidenkette gegebenenfalls durch $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$ oder $-NHCO_2-$ ersetzt ist;

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

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

R^2 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus $-R$, $-T-W-R^6$, oder R^2 und R^2 sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder

substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R^2 und $R^{2'}$ gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$ oder $-V-R^6$, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R^2 und $R^{2'}$ gebildeten Rings unabhängig durch R^4 substituiert ist;

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

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

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

jedes R^5 unabhängig ausgewählt ist aus $-R$, $-Halogen$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$, $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2$ (gegebenenfalls substituiertes $C_{1-6}\text{-Aliphat}$), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ 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} -aliphatische Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen am gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst; um einen 5–6-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryling zu bilden;

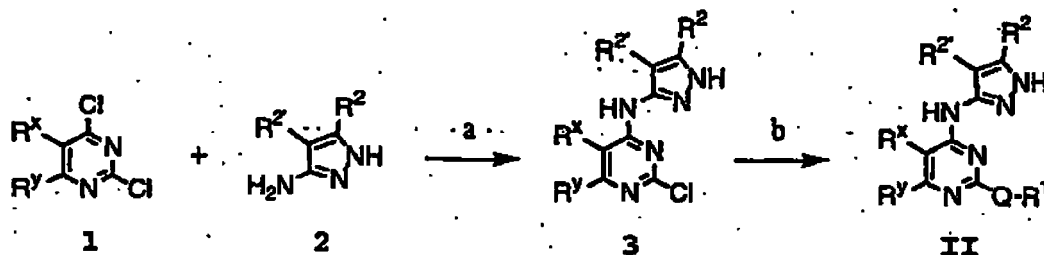
jedes R^6 unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder C_{1-4} -aliphatischer Gruppe oder zwei R^6 am gleichen Kohlenstoffatom sind zusammengefasst, um einen 3–6-gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden;

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

R^8 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 $C_{1-6}\text{-Aliphat}$), $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$ oder $-OC(=O)N(R^4)_2$.

[0125] Die Verbindungen dieser Erfindung können im Allgemeinen durch Verfahren hergestellt werden, die Fachleuten für analoge Verbindungen bekannt sind, wie sie durch die allgemeinen Schemata I–VII, die nachfolgenden allgemeinen Verfahren und die präparativen Beispiele unten dargestellt werden.

Schema I



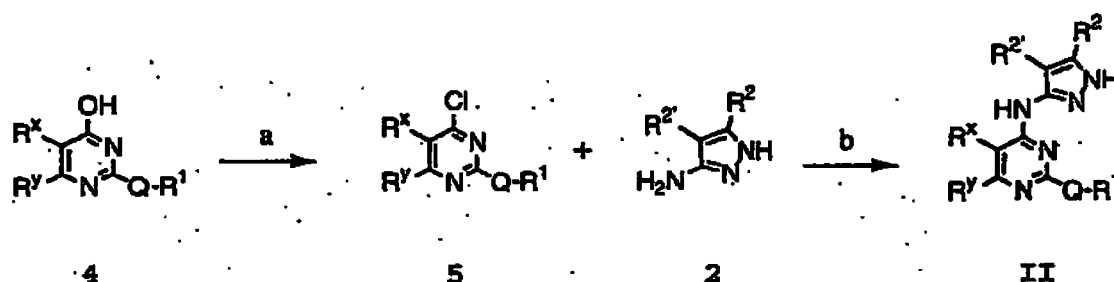
Reagenzien: (a) EtOH, Et₃N, Raumtemperatur; (b) $R^1\text{-QH}$ ($Q = S, NH$ oder O) oder $R^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /Katalysator (M ist Al oder Mg oder Sn , Katalysator = Pd^0 oder Ni^0)

[0126] Obiges Schema I zeigt einen allgemeinen Weg für das Herstellen der vorliegenden Verbindungen. Das dichlorierte Ausgangsmaterial 1 kann unter Verwenden von Verfahren, die ähnlich denen, die in J. Indian Chem. Soc., 61, 690–693 (1984) oder in J. Med. Chem., 37, 3828–3833 (1994) beschrieben sind, hergestellt werden.

[0127] Die Reaktion von 1 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2 in einer Art, wie bei Bioorg. Med. Chem. Lett, 10, 11, 1175–1180, (2000) oder in J. Het. Chem, 21, 1161–1167, (1984) beschrieben, stellt das vielfältige Monochlor-Intermediat 3 bereit. Bedingungen für das Verdrängen der Chlor-Gruppe von 3 durch $R^1\text{-Q}$ hängen

von der Art des Q-Linkeranteils ab und sind auf dem Fachgebiet allgemein bekannt. Siehe zum Beispiel J. Med. Chem. 38, 14, 2763–2773, (1995) (wo Q ein N-Link ist), oder Chem. Pharm. Bull., 40, 1, 227–229, (1992) (S-Link), oder J. Het. Chem., 21, 1161–1167, (1984) (Q-Link) oder Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 20, 2891–2896, (1998) (C-Link).

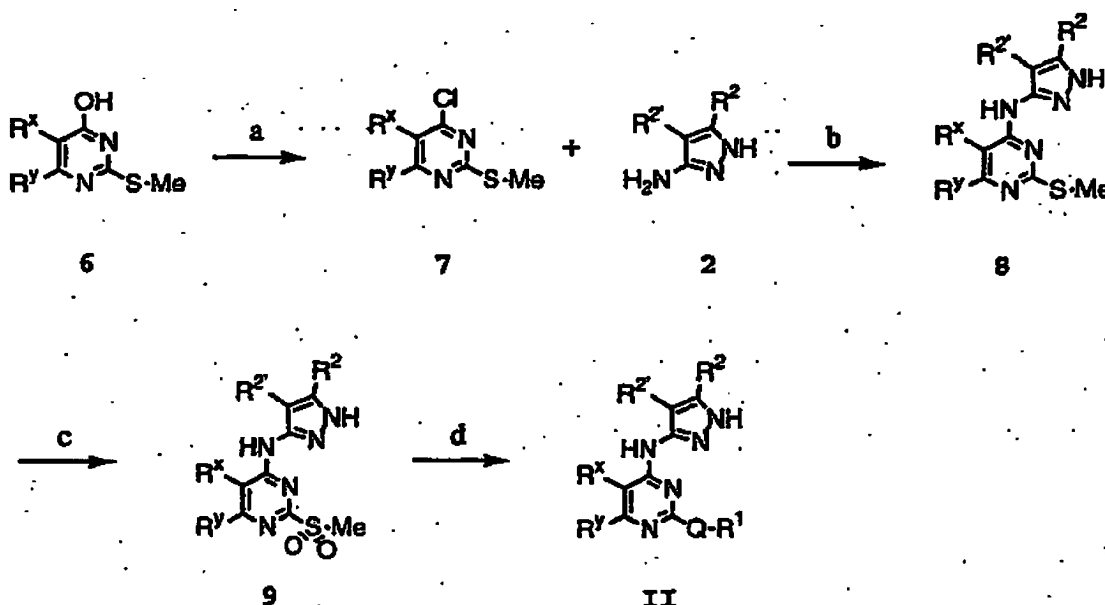
Schema II



Reagenzien: (a) POCl_3 , Pr_3N , 110°C ; (b) EtOH , Et_3N , Raumtemperatur.

[0128] Obiges Schema II zeigt einen alternativen Weg für das Herstellen der vorliegenden Verbindungen. Das Ausgangsmaterial 4 kann auf eine Art hergestellt werden, ähnlich zu der, die für analoge Verbindungen beschrieben sind. Siehe Chem. Heterocycl. Compd., 35, 7, 818–820 (1999) (wo Q ein N-Link ist), Indian J. Chem. Sect. B, 22, 1, 37–42 (1983) (N-Link), Pestic. Sci., 47, 2, 103–114 (1996) (O-Link); J. Med. Chem. 23, 8, 913–918 (1980) (S-Link) oder Pharmazie, 43, 7, 475–476, (1988) (C-Link). Die Chlorierung von 4 stellt Intermediat 5 bereit. Siehe J. Med. Chem., 43, 22, 4288–4312 (2000) (Q ist ein N-Link), Pestic. Sci., 47, 2, 103–114 (1996) (O-Link), J. Med. Chem., 41, 20, 3793–3803 (1998) (S-Link) oder J. Med. Chem., 43, 22, 4288–4312 (2000) (C-Link). Verdrängung der 4-Cl-Gruppe im Intermediat 5 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2, um Verbindungen dieser Erfindung bereitzustellen, kann gemäß bekannter Verfahren für analoge Verbindungen durchgeführt werden. Siehe J. Med. Chem., 38, 14, 2763–2773 (1995) (wo Q ein N-Link ist), Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 4, 421–424 (1997) (O-Link), Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 703–706 (2000) (S-Link) oder J. Med. Chem., 41, 21, 4021–4035 (1998) (C-Link).

Schema III

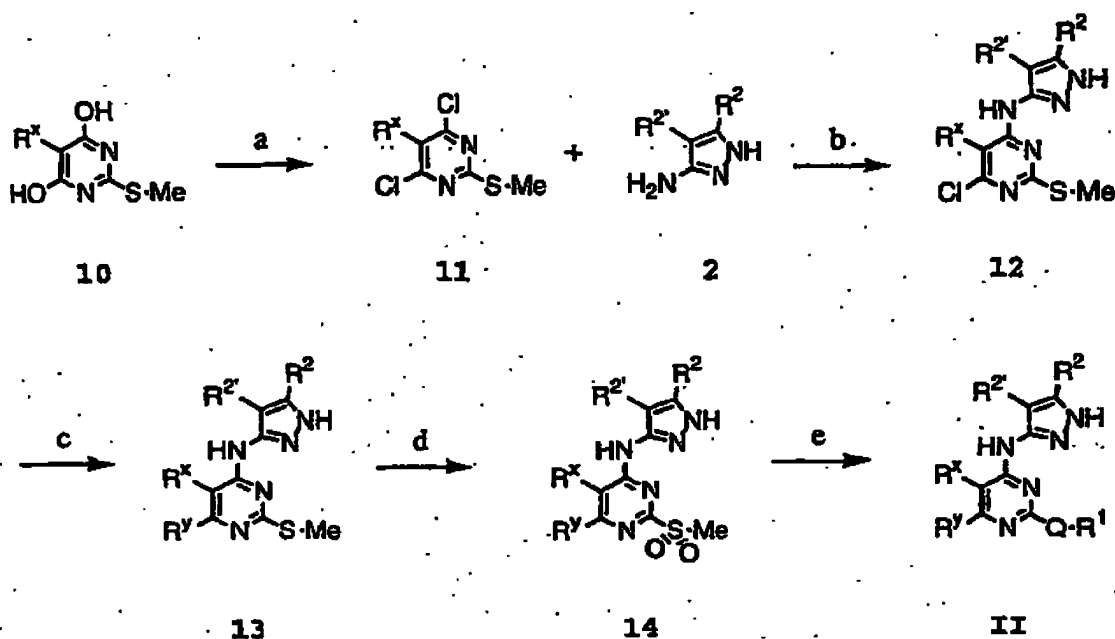


Reagenzien: (a) POCl_3 , (b) EtOH , Et_3N , Raumtemperatur; (c) Oxone; (d) $\text{R}^1\text{-QH}$ (Q = S, NH oder O) oder $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M/Katalysator}$ (M ist Al oder Mg oder Sn, Katalysator = Pd° oder Ni°)

[0129] Obiges Schema III zeigt einen weiteren alternativen Weg zum Herstellen der vorliegenden Verbindungen. Das Ausgangsmaterial 6 kann chloriert werden, um Intermediat 7 bereitzustellen. Verdrängung der 4-Chlor-Gruppe in 7 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazole) 2 ergibt Intermediat 8, welches, nach Oxidieren

der Methylsulfanyl-Gruppe, Methylsulfon 9 bereitstellt. Die Methylsulfonyl-Gruppe von 9 kann leicht mit R¹-Q verdrängt werden, um das gewünschte Produkt I zu ergeben. Siehe J. Am. Chem. Soc., 81, 5997–6006 (1959) (wo Q ein N-Link ist) oder in Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 821–826 (2000) (S-Link).

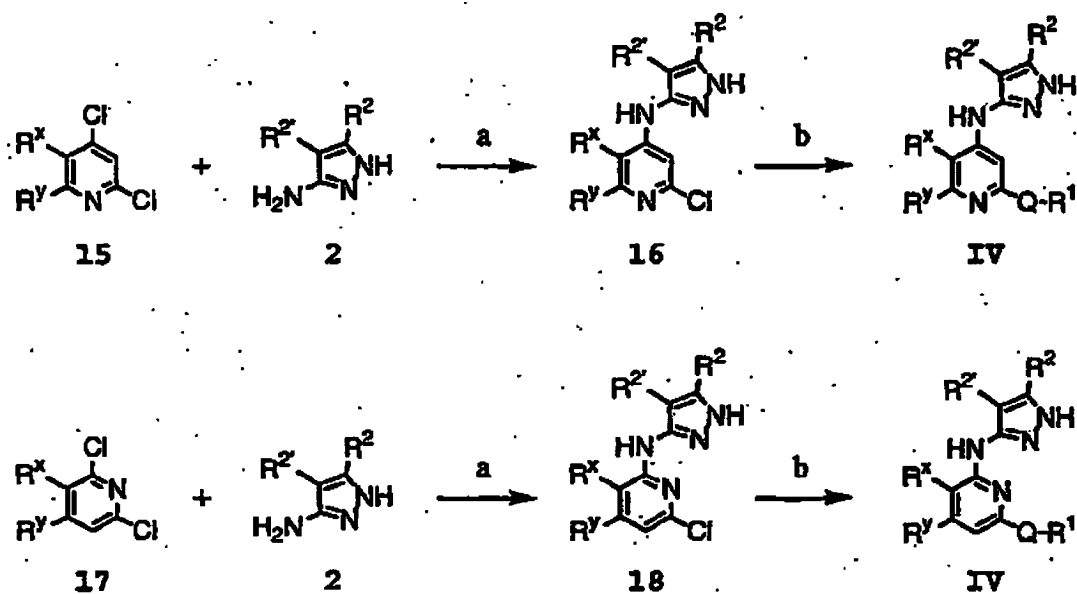
Schema IV



Reagenzien: (a) POCl₃, (b) EtOH, Et₃N, Raumtemperatur; (c) R^y-H (R = S, NH oder O), (d) Oxonium; (e) R¹-QH (Q = S, NH oder O) oder R¹-CH₂-M/Katalysator (M ist Al oder Mg oder Sn, Katalysator = Pd⁰ oder Ni⁰)

[0130] Obiges Schema IV ist ein allgemeiner Weg zum Herstellen der vorliegenden Verbindungen, wobei R^y eine Gruppe ist, die mit dem Pyrimidin-Kern über ein Stickstoff-, ein Wasserstoff- oder ein Schwefelheteroatom verknüpft ist. Das Ausgangs-4,6-Dihydroxy-methylsulfanylmethylpyrimidin 10 kann, wie in J. Med. Chem. 27, 12, 1621–1629 (1984) beschrieben, hergestellt werden. Die Chlor-Gruppen von Intermediat 11 können sequentiell mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2 und dann durch andere Amine (Alkohol oder Thiol) gemäß den Verfahren, die denen ähnlich sind, die im US-Patent 2585906 (ICI, 1949) beschrieben sind, verdrängt werden. Die Methylsulfanyl-Gruppe von 13 kann dann oxidiert werden, um das Methylsulfon 14 bereitzustellen. Verdrängung der Methylsulfonyl-Gruppe von 14 ergibt das gewünschte Produkt II.

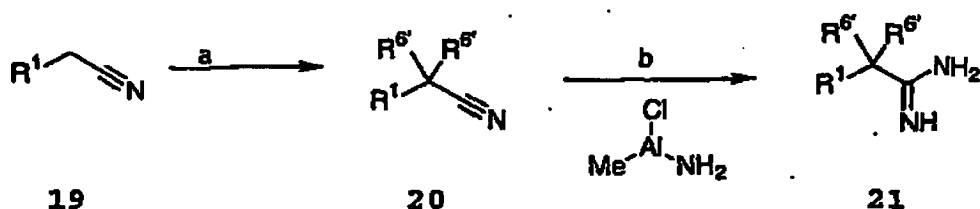
Schema V



[0131] Obiges Schema V zeigt allgemeine Wege für das Herstellen von Verbindungen der Formeln IVa, IVb, IVc und IVd. Schritte (a) und (b) sind analog zu den entsprechenden in Schema I oben beschriebenen Schritten. Siehe Indian J. Chem. Sect. B, 34, 9, 1995, 778–790; J. Chem. Soc., 1947, 899–905; J. Chem. Soc., 34, 9, 1948, 777–782 und Indian J. Chem., 1967, 467–470.

[0132] Die in den oben gezeigten Schemata I–IV synthetischen Transformationen werden durch die folgenden Verfahren weiter dargestellt.

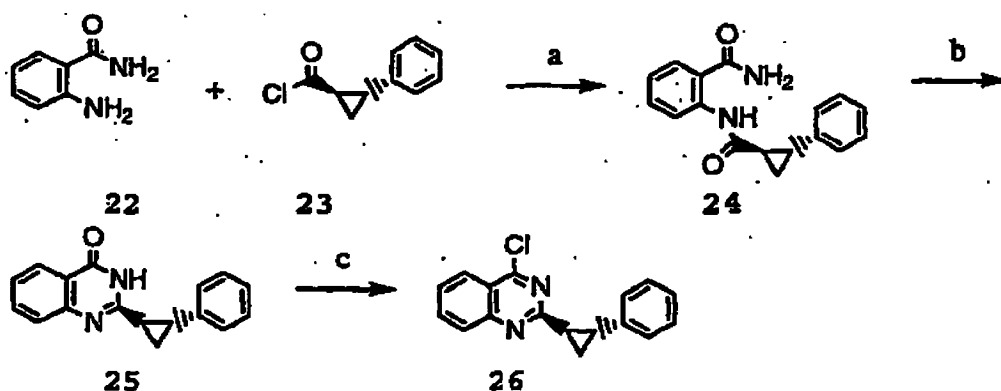
Schema VI



[0133] Obiges Schema VI zeigt einen allgemeinen Weg zum Herstellen des Aryl-Guanidin-Intermediats, welches verwendet wird, um Verbindungen herzustellen, bei denen $Q = C(R^6)_2$ ist. Die Mono- oder bis-Alkylierung von 19 bei Schritt (A), um die Verbindung 20 zu erzeugen, kann erreicht werden durch das Verwenden von Verfahren, die im Wesentlichen ähnlich jenen sind, die beschrieben werden von Jeffery, J. E., et al, J. Chem Soc, Perkin Trans 1, 1996 (21) 2583–2589; Gnecco, D., et al, Org Prep Proced Int, 1996, 28 (4), 478–480; Fedorynski, M. und Jonczyk, A., Org Prep Proced Int, 1995, 27 (3), 355–359; Suzuki, S., et al, Can J Chem, 1994, 71 (2) 357–361 und Prasad, G., et al, J Org Chem, 1991, (25), 7188–7190. Das Verfahren von Schritt (b), um Verbindung 21 aus Verbindung 20 zu erzeugen, kann erreicht werden, durch das Verwenden von Verfahren, die im Wesentlichen jenen ähnlich sind, die beschrieben werden bei Moss, R., et al, Tetrahedron Lett, 1995, (48), 8761–8764 und Garigipati, R., Tetrahedron Lett, 1990, (14), 1969–1972.

[0134] Die nach Schema VI hergestellten Aryl-Guanidin-Intermediate, können dann verwendet werden, um die Verbindungen dieser Erfindung mittels Verfahren herzustellen, die in den Schemen I–V beschrieben sind, und mittels Verfahren die Fachleuten bekannt sind:

Schema VII



[0135] Obiges Schema VII zeigt ein allgemeines Verfahren, das angewendet werden kann, um Verbindungen der Formel II herzustellen, wobei Q 1,2-Cyclopropandiyl ist. Verbindung 26 kann dann eingesetzt werden, um die gewünschten Aminopyrazol-Verbindungen unter Verwendung der oben im Schema-I Schritt (b) beschriebenen Verfahren herzustellen.

[0136] Verfahren A. Zu einer Lösung von 2,4-Dichlorchinazolin (12,69 g, 63 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (6,18 g, 63 mmol) in Ethanol (220 ml) wird Triethylamin (8,13 ml, 63 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der blassgelbe Niederschlag wird dann durch Filtration gesammelt, mit kaltem Ethanol gewaschen und unter Vakuum getrocknet, um (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0137] Die oben erzeugten (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (155 mg, 0,6 mmol) und

3-Chloranilin (0,316 ml, 2,99 mmol) werden über 20 h in tert-Butanol (3 ml) unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird in EtOH/H₂O (1 ml/3 ml) suspendiert. K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol) wird hinzugegeben und die Suspension wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der resultierende Feststoff wird gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um das Produkt [2-(3-Chlorphenylamino)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu erhalten.

[0138] Verfahren B. Natriumhydrid (45 mg, 1,12 mmol) in THF (2 ml) wird mit 3-Methoxyphenol (0,94 g, 7,6 mmol) behandelt und die Reaktionsmischung gerührt, bis das Aufschäumen aufhört. Das THF wird im Vakuum entfernt und das oben erzeugte (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (150 mg, 0,51 mmol) wird hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 20 h bei 100°C gerührt, dann in wässriges K₂CO₃ gegossen und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der resultierende Feststoff wird gesammelt und aus Ethanol rekristallisiert, um das Produkt [2-(3-Methoxyphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0139] Verfahren C. Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-2-phenoxyethylchinazolin (2 g, 7,93 mmol) in Phosphoroxchlorid (10 ml) wird Tripropylamin (3,02 ml, 15,8 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 30 Minuten bei 110°C erhitzt. Das überschüssige Phosphoroxchlorid wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird in eiskaltes wässriges NaHCO₃ gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der resultierende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan-/AcOEt-Gradient) gereinigt, um 4-Chlor-2-phenoxyethylchinazolin zu ergeben.

[0140] Zu einer Lösung des obigen 4-Chlor-2-phenoxyethylchinazolin (0,5 g, 1,85 mmol) in THF (30 ml) wird 3-Amino-5-cyclopropylpyrazol (0,47 g, 3,69 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 65°C erhitzt. Lösungsmittel wird eingedampft und Ethanol wird hinzugegeben. Ein weißer Feststoff bildet sich und wird durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxyethylchinazolin-4-yl)-amin zu ergeben.

[0141] Verfahren D. Zu einer Lösung des oben erzeugten (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (123 mg, 0,43 mmol) in THF (5 ml) wird NiCl₂(dppp) (12 mg, 2,1·10⁻⁵ mol) hinzugegeben, gefolgt von 1 M Benzylmagnesiumchlorid in THF (2,15 ml, 2,15 mmol). Die Lösung wird 20 Stunden bei 50°C erhitzt und die Reaktionsmischung wird dann mit wässrigem NH₄Cl abgeschreckt und das Produkt in Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte (2-Benzylchinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu gewinnen.

[0142] Verfahren E. Eine Lösung von (2-Chlorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (200 mg, 0,77 mmol) und 4-Acetamidothiophenol (644 mg, 3,85 mmol) wird über einen Zeitraum von 20 Stunden in tert-Butanol (3 ml) unter Rückfluss gekocht. Diethylether (10 ml) wird der Mischung hinzugegeben und ein Feststoff bildet sich, der durch Filtration gesammelt wird. Dieser Feststoff wird in EtOH/H₂O (1 ml/3 ml) suspendiert, dann wird K₂CO₃ (110 mg, 0,8 mmol) hinzugegeben und die Suspension 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein Feststoff bildet sich und wird gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um das Produkt [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu bilden.

[0143] Verfahren F. Zu einer Lösung von 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (500 mg, 2,46 mmol) und 3-Amino-5-cyclopropylpyrazol (303 mg, 2,46 mmol) in DMF wird Triethylamin (0,357 ml, 2,56 mmol) hinzugegeben, gefolgt von Natriumiodid (368 mg, 2,46 mmol) und die Reaktionsmischung wird 20 h bei 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird zwischen Ethylacetat und wässrigem, gesättigtem NaHCO₃ getrennt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan-/AcOEt-Gradient) gereinigt, um (2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0144] Das oben erzeugte (2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin wird mit 2-Naphtalinmercaptan reagiert, wie bei Verfahren L beschrieben, um das gewünschte (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphtalen-2-ylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl]-amin zu gewinnen.

[0145] Verfahren G. Eine Lösung (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (110 mg, 0,26 mmol) in einer Mischung von THF/Wasser (1/1, 10 ml) wird mit 1 M LiOH (0,75 ml, 0,75 mmol) behandelt. Die Mischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 1 M HCl (0,75 ml, 0,75 mmol) neutralisiert. Ein Feststoff bildet sich und wird durch Filtration gesammelt, um das gewünschte [2-(3-Carboxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0146] Verfahren H. Eine Lösung aus [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-methoxychinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (23 mg, $5,54 \cdot 10^{-5}$ mol) in Dichlorethan (3 ml) wird mit 1 M BBr_3 in Dichlormethan (222 μl , $2,21 \cdot 10^{-4}$ mol) behandelt. Die Mischung wird 4 Stunden bei 80°C erhitzt, bevor 1 M BBr_3 in DCM (222 μl , $2,21 \cdot 10^{-4}$ mol) hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird weitere 3 Stunden bei 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und Methanol wird dem Rückstand hinzugegeben, um restliches BBr_3 abzuschrecken. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und dieser Vorgang dreimal wiederholt. 1 M HCl (2 ml) wird dem festen Rückstand hinzugegeben und die Suspension 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und in einer Mischung Wasser/ EtOH (3/1, 8 ml) suspendiert. Die Mischung wird mit NaHCO_3 neutralisiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Diethylether gespült, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxychinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0147] Verfahren I. Zu einer Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxychinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (32 mg, $7,87 \cdot 10^{-5}$ mol) in DMF (1 ml) wird Kaliumcarbonat (65 mg, $4,72 \cdot 10^{-4}$ mol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird auf 80°C erhitzt. N-(3-Chlorpropyl)morpholin (39 mg, $2,36 \cdot 10^{-4}$ mol) wird dann hinzugegeben, und die Mischung wird 4 Stunden bei 80°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der resultierende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu liefern.

[0148] Verfahren J. Zu einer Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-nitrochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (147 mg, $3,38 \cdot 10^{-4}$ mol) in Methanol (5 ml) wird Pd/C 10% (40 mg) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei 45°C mit Wasserstoff bei Ballondruck behandelt. Der Katalysator wird durch ein Celite-Kissen filtriert, das dann mit verdünnter HCl gewaschen wird. Das kombinierte gelbe Filtrat wird eingedampft und der resultierende feste Rückstand wird aus Methanol kristallisiert, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxyaminochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu liefern.

[0149] Verfahren K. [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-nitrochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (182 mg, $4,18 \cdot 10^{-4}$ mol) wird in einer Mischung aus EtOH /Wasser/ AcOH (25/10/1 36 ml) aufgelöst und die Reaktion wird bei 90°C erhitzt. Eisenpulver (93 mg) wird hinzugegeben und die Mischung wird 4 Stunden bei 90°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein Celite-Kissen filtriert. Das Kissen wird mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , DCM/ MeOH -Gradient) gereinigt, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-aminochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0150] Verfahren L. Einer Lösung von 2,4-Dichlor-6-phenylpyrimidin (300 mg, 1,33 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (129 mg, 1,33 mmol) in DMF (7 ml) wird Triethylamin (195 μl , 1,40 mmol) hinzugegeben, gefolgt von Natriumiodid (220 mg, 1,33 mmol) und die Reaktionsmischung wird 15 Stunden bei 90°C gerührt. Die resultierende Lösung wird zwischen Ethylacetat und Wasser getrennt und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol verrieben und der resultierende weiße Feststoff durch Filtration gesammelt, um (2-Chlor-6-phenylpyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (236 mg, 62%) zu liefern.

[0151] Das oben erzeugte (2-Chlor-6-phenylpyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (60 mg, 0,21 mmol) wird mit 4-Acetamidothiophenol (176 mg, 1,05 mmol) in tert-Butanol (5 ml) kombiniert und die Mischung 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Ethylacetat und wässrigem NaHCO_3 getrennt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO_2 , DCM/ MeOH -Gradient) gereinigt, um [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (74 mg, 85%) zu liefern.

[0152] Verfahren M. Einer Suspension von 4,6-Dihydroxymercaptopyrimidin (8 g, 55 mmol) in einer Mischung aus EtOH /Wasser (1/1, 140 ml) wird NaOH (2,33 g, 58,3 mmol) hinzugegeben, gefolgt von 4-Methoxybenzylchlorid (7,90 ml, 58,3 mmol). Die Lösung wird 1,5 Stunden bei 60°C gerührt und dann für weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur. Der resultierende weiße Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, um 4,6-Dihydroxy-2-(4-methoxybenzylsulfanyl)-pyrimidin zu ergeben.

[0153] Das oben erzeugte 4,6-Dihydroxy-2-(4-Methoxybenzylsulfanyl)-pyrimidin (2,5 g, 9,46 mmol) wird in POCl_3 (20 ml) suspendiert, und Tripropylamin (3,60 ml, 18,9 mmol) wird der Mischung tropfenweise hinzuge-

geben. Die Reaktion wird dann 4 Stunden bei 110°C erhitzt. Die braune Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand wird in eiskaltes NaHCO₃ gegossen und das Produkt wird dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt-Gradient) gereinigt, um 4,6-Dichlor-2-(4-methoxybenzylsulfanyl)-pyrimidin zu ergeben.

[0154] Einer Lösung von oben erzeugten 4,6-Dichlor-2-(4-methoxybenzylsulfanyl)-pyrimidin (915 mg, 3,04 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (310 mg, 3,19 mmol) in BuOH (20 ml) wird Diisopropylethylamin (0,56 ml, 3,19 mmol) hinzugegeben, gefolgt von Natriumiodid (45 mg, 3,04 mmol). Die Reaktionsmischung wird 15 Stunden bei 120°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt-Gradient) gereinigt, um [6-Chlor-2-(4-methoxybenzylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0155] Das oben erzeugte [6-Chlor-2-(4-methoxybenzylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (500 mg, 1,38 mmol) in 1-Methylpiperazin (10 ml) wird 15 Stunden bei 130°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Dichlormethan/MeOH-Gradient) gereinigt, um das gewünschte Produkt [2-(4-Methoxybenzylsulfanyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0156] Verfahren N. Eine Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-6-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (100 mg, 2,24·10⁻⁴ mol) in Dichlorethan (5 ml) wird mit 1 M BBr₃ in DCM (896 µl, 8,96·10⁻⁴ mol) behandelt. Die Mischung wird dann 4 Stunden bei 80°C erhitzt, bevor 1 M BBr₃ in DCM (896 µl, 8,96·10⁻⁴ mol) hinzugegeben wird. Die Reaktionsmischung wird dann weitere 3 Stunden bei 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und Methanol wird zu dem Rückstand hinzugegeben, um jegliches restliches BBr₃ abzuschrecken. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und dieser Eindampfungsschritt wird dreimal wiederholt. 1 M HCl (8 ml) wird dem festen Rückstand hinzugegeben und die Suspension wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und in einer Mischung aus Wasser/EtOH (3/1, 24 ml) suspendiert. Die Mischung wird mit NaHCO₃ neutralisiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Diethylether gespült, um [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0157] Einer Lösung des oben erzeugten [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (70 mg, 1,62·10⁻⁴ mol) in DMF (3 ml) wird Kaliumcarbonat (134 mg, 9,71·10⁻⁴ mol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 80°C erhitzt, bevor 1-Dimethylamino-3-Chlorpropanhydrochlorid (77 mg, 4,86·10⁻⁴ mol) hinzugegeben wird. Die Mischung wird 4 Stunden bei 80°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird verdampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-6-[4-(3-dimethylaminopropoxy)-phenyl]-Pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu erhalten.

[0158] Verfahren O. Einer Lösung von [6-Methoxycarbonyl-2-(4-propionylaminophenylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (2 g, 4,85 mmol) in THF (100 ml) wird Lithiumborhydrid (0,32 g, 14,5 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1,5 Stunden bei 50°C gerührt. Die Reaktion wird dann mit verdünnter HCl abgeschreckt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird nacheinander mit wässrigem, ungesättigten NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wird in Ethylacetat verrieben und der resultierende weiße Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um das gewünschte Produkt [6-Hydroxymethyl-2-(4-propionylaminophenylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0159] Verfahren P. Einer Lösung von 4,6-Dichlor-2-methylsulfanylpyrimidin (5 g, 25,6 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (2,61 g, 26,9 mmol) in BuOH (60 ml) wird Diisopropylethylamin (4,69 ml, 26,9 mmol) hinzugegeben, gefolgt von Natriumiodid (3,84 g, 25,6 mmol). Die Reaktionsmischung wird 15 Stunden bei 120°C gerührt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO₂, Hexan/AcOEt-Gradient) gereinigt, um [6-Chlor-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0160] Das oben erzeugte [6-Chlor-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (2,42 g, 9,46 mmol) wird in Morpholin (10 ml) 15 Stunden bei 130°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der feste Rückstand wird in EtOH verrieben und durch Filtration gesammelt, um [2-Methylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

[0161] Einer Suspension des oben erzeugten [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (500 mg, 1,63 mmol) in MeOH (10 ml) wird eine Lösung von Oxone (3,0 g) in Wasser (10 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und der größte Teil des Lösungsmittels wird eingedampft. Der Rückstand wird zwischen DCM und wässrigem, gesättigtem NaHCO₃ getrennt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in MeOH verrieben und der resultierende weiße Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol)-amin zu ergeben.

[0162] Das oben erzeugte [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol)-amin (178 mg, 0,52 mmol) und 4-Acetamidothiophenol (176 mg, 1,05 mmol) werden 20 Stunden in tert-Butanol (5 ml) unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Ethylacetat und wässrigem NaHCO₃ getrennt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt [2-(4-Acetamidophenylsulfonyl)-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol)-amin zu ergeben.

[0163] Damit die hierin beschriebene Erfindung besser verstanden wird, werden die folgenden Beispiele dargelegt. Es versteht sich, dass diese Beispiele nur für illustrative Zwecke sind und nicht so ausgelegt werden sollen, dass sie diese Erfindung in irgendeiner Form einschränken.

Synthetische Beispiele

[0164] Die folgenden HPLC-Verfahren wurden bei der Analyse der Verbindungen, wie unten in den synthetischen Beispielen dargelegt, angewendet. Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff „R_t“ auf die für die Verbindung beobachtete Retentionszeit unter Verwendung des spezifizierten HPLC-Verfahrens.

HPLC-Verfahren A:

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

Gradient: 100% Wasser (1% Acetonitril, 0,1% TFA enthaltend) bis 100% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) über 4,0 min, bei 100% Acetonitril 1,4 min gehalten und zu den Anfangsbedingungen zurückkehren. Gesamtlaufzeit 7,0 min.

Flussrate: 0,8 ml/min.

HPLC-Verfahren B:

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

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

HPLC-Verfahren C:

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

Gradient: 99% Wasser (0,1% TFA), 1% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) bis 50% Wasser (0,1% TFA), 50% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) über 20 min, für 8,0 min gehalten und zu den Anfangsbedingungen zurückkehren. Gesamtlaufzeit 30 min.

Flussrate: 1,0 ml/min.

HPLC-Verfahren D:

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

Gradient: 90% Wasser (0,2% Ameisensäure), 10% Acetonitril (0,1% Ameisensäure enthaltend) bis 10% Wasser (0,1% Ameisensäure), 90% Acetonitril (0,1% Ameisensäure enthaltend) über 5,0 min, für 0,8 min gehalten und zu den Anfangsbedingungen zurückkehren. Gesamtlaufzeit: 7,0 min.

Flussrate: 1,0 ml/min.

HPLC-Verfahren E:

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

Gradient: Elution 100% Wasser (0,1% TFA), bis 5% Wasser (0,1% TFA), 95% Acetonitril (0,1% TFA enthaltend) über 2,1 min, zu den Anfangsbedingungen nach 2,3 min zurückkehren.

Flussrate: 1 ml/min

[0165] Beispiel 1 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanylchinazolin-4-yl)-amin (IIa-1): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Schmelzpunkt (Sp) > 300°C (abn.); ¹H NMR (DMSO) δ 2,07 (3H, s), 5,54 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,56–7,45 (4H, m), 7,65 (2H, m), 7,73 (1H, m), 8,55 (1H, d), 10,43 (1H, s), 12,05 (1H, br s); IR (Feststoff) 3259, 3170, 3109, 1618, 1594, 1565, 1525, 1476; MS 334,0 (M + H)⁺.

[0166] Beispiel 2 [2-(4-Chlorphenylsulfanyl)chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-2): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 259–260°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,12 (3H, s), 5,40 (1H, s), 7,60 (1H, t), 7,64 (2H, d), 7,76 (3H, d), 7,92 (1H, t), 8,70 (1H, d), 11,50 (1H, br s); IR (Feststoff) 1627, 1606, 1557, 1484, 1473, 1433, 1400, 1339, 1286, 1219; MS 368,0 (M + H)⁺.

[0167] Beispiel 3 [2-(2,4-Dichlorphenylsulfanyl)chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-3): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 258–259°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,12 (3H, s), 5,40 (1H, s), 7,54 (1H, t), 7,63 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,86 (1H, t), 7,92 (1H, d), 7,96 (1H, d), 8,66 (1H, d), 11,20 (1H, br s); IR (Feststoff) 1623, 1610, 1551, 1488, 1435, 1410, 1339, 1284, 1217; MS 402,0 (M + H)⁺.

[0168] Beispiel 4 [2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-4): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 264–268°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,04 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,43 (1H, s), 7,12 (2H, d), 7,53 (1H, t), 7,61 (3H, d), 7,84 (3H, t), 8,63 (1H, d), 11,09 (1H, br s), 12,30 (1H, br s); IR (Feststoff) 1622, 1598, 1552, 1492, 1404, 1340, 1292, 1249, 1219, 1171, 1161; MS 364,1 (M + H)⁺.

[0169] Beispiel 5 [2-(2-Ethylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-5): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 205–208°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,05 (3H, s), 5,19 (1H, s), 7,38 (1H, t), 7,52–7,64 (3H, m), 7,68 (2H, d), 7,90 (1H, t), 8,68 (1H, d); IR (Feststoff) 3262, 2967, 1632, 1605, 1558, 1492, 1434, 1403, 1344, 1294, 1224, 1162; MS 362,1 (M + H)⁺.

[0170] Beispiel 6 {2-[2,4-Bis(Trifluormethyl)phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-6): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp > 300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,98 (3H, s), 5,37 (1H, s), 7,50 (1H, t), 7,59 (2H, d), 7,84 (1H, d), 8,32 (1H, s), 8,40 (2H, s), 8,66 (1H, d), 10,73 (1H, br s); IR (Feststoff) 1628, 1603, 1577, 1548, 1512, 1493, 1448, 1417, 1354, 1275, 1196, 1124; MS 470,1 (M + H)⁺.

[0171] Beispiel 7 [2-(2-Chlorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-7): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 262–263°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,05 (3H, s), 5,35 (1H, s), 7,52 (2H, t), 7,65 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,83 (1H, t), 7,88 (1H, d), 8,62 (1H, d), 10,97 (1H, br s); IR (Feststoff) 1621, 1603, 1569, 1544, 1491, 1448, 1400, 1376, 1336, 1288, 1208; MS 368,0 (M + H)⁺.

[0172] Beispiel 8 [2-(2,3-Dichlorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-8): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp > 300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,05 (3H, s), 5,34 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,75 (1H, t), 7,88 (2H, m), 8,62 (1H, d), 10,72 (1H, br s); IR (Feststoff) 1632, 1609, 1561, 1532, 1492, 1432, 1400, 1380, 1345, 1298, 1228, 1162, 1125; MS 402,0 (M + H)⁺.

[0173] Beispiel 9 [2-(3-Chlorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-9): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 248–249°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,05 (3H, s), 5,42 (1H, s), 7,55 (2H, m), 7,66 (3H, m), 7,81 (1H, s), 7,85 (1H, t), 8,62 (1H, d), 11,10 (1H, br s); IR (Feststoff) 1628, 1611, 1551, 1487, 1432, 1410, 1341, 1292, 1217, 1165; MS 368,0 (M + H)⁺.

[0174] Beispiel 10 [2-(1-Methylimidazol-2-ylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-10): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu

erhalten, Sp 255–256°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,19 (3H, s), 3,59 (1H, s), 5,51 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,45 (1H, t), 7,57 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,77 (1H, t), 8,57 (1H, d), 10,57 (1H, s), 12,13 (1H, br s); IR (Feststoff) 1628, 1565, 1550, 1532, 1492, 1430, 1376, 1333, 1292, 1278, 1211; MS 338,2 (M + H)⁺.

[0175] Beispiel 11 [2-(2-Hydroxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-11): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 273–275°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,06 (3H, s), 5,41 (1H, s), 6,99 (1H, t), 7,07 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,57–7,62 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,94 (1H, t), 8,71 (1H, d), 10,29 (1H, br s), 11,66 (1H, br s); IR (Feststoff) 1623, 1597, 1552, 1485, 1442, 1404, 1354, 1341, 1289, 1221, 1165; MS 350,1 (M + H)⁺.

[0176] Beispiel 12 [2-(2,4-Difluorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-12): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 256–258°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,10 (3H, s), 5,41 (1H, s), 7,33 (1H, t), 7,51–7,58 (2H, m), 7,65 (1H, d), 7,82–7,91 (2H, m), 8,63 (1H, d), 11,06 (1H, br s); IR (Feststoff) 1626, 1608, 1556, 1482, 1409, 1341, 1288, 1270, 1219, 1162, 1140; MS 370,1 (M + H)⁺.

[0177] Beispiel 13 [2-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-13): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 229–232°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,05 (3H, s), 2,05 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,39 (1H, s), 6,95 (1H, d), 7,30 (2H, d), 7,60 (1H, t), 7,77 (1H, d), 7,94 (1H, t), 8,72 (1H, d), 11,66 (1H, br s); IR (Feststoff) 1625, 1607, 1551, 1503, 1436, 1404, 1342, 1290, 1254, 1237, 1218, 1161, 1137; MS 394,1 (M + H)⁺.

[0178] Beispiel 14 [2-(3-Methylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-Pyrazol-3-yl)-amin (IIa-14): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 249–250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,06 (3H, s), 2,36 (3H, s), 5,31 (1H, s), 7,45 (2H, d), 7,48–7,58 (3H, m), 7,61 (1H, d), 7,88 (1H, t), 8,68 (1H, d), 11,66 (1H, br s); IR (Feststoff) 1617, 1587, 1558, 1496, 14414, 1387, 1341, 1283, 1221, 1162, 1140; MS 348,1 (M + H)⁺.

[0179] Beispiel 15 [2-(2-Methoxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-15): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 237–239°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,07 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,35 (1H, s), 7,12 (1H, t), 7,23 (1H, d), 7,55 (1H, t), 7,60–7,67 (3H, m), 7,87 (1H, t), 8,66 (1H, d), 11,20 (1H, br s); IR (Feststoff) 1632, 1606, 1561, 1480, 1430, 1405, 1344, 1292, 1276, 1251, 1224; MS 364,1 (M + H)⁺.

[0180] Beispiel 16 [2-(2-Naphtalenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-16): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 267–270°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,05 (3H, s), 5,09 (1H, s), 7,57 (1H, t), 7,62–7,75 (4H, m), 7,90 (1H, t), 8,07 (3H, t), 8,40 (1H, s), 8,66 (1H, d), 11,28 (1H, br s); IR (Feststoff) 1624, 1606, 1550, 1487, 1435, 1407, 1341, 1285, 1216, 1158; MS 384,1 (M + H)⁺.

[0181] Beispiel 17 [2-(2,6-Dichlorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-17): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassbraunen Feststoff zu erhalten, Sp > 300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,11 (3H, s), 5,49 (1H, s), 7,49 (1H, t), 7,59–7,67 (2H, m), 7,76 (2H, d), 7,81 (1H, d), 8,60 (1H, d), 10,60 (1H, s); IR (Feststoff) 1618, 1599, 1565, 1533, 1486, 1424, 1401, 1361, 1344, 1285, 1246, 1216, 1188, 1172; MS 402,0 (M + H)⁺.

[0182] Beispiel 18 [2-(3,4-Dichlorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-18): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgelben Feststoff zu erhalten, Sp 268–272°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,11 (3H, s), 5,47 (1H, s), 7,56 (1H, t), 7,68–7,72 (2H, m), 7,83 (2H, d), 7,88 (1H, t), 8,05 (1H, d), 8,66 (1H, d); IR (Feststoff) 1628, 1607, 1556, 1488, 1436, 14412, 1399, 1367, 1341, 1288, 1216, 1166; MS 402,0 (M + H)⁺.

[0183] Beispiel 19 [2-(Benzimidazol-2-ylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-19): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen blassgrauen Feststoff zu erhalten, Sp 192–196°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,60 (3H, s), 5,48 (1H, s), 7,44 (2H, m), 7,53 (1H, t), 7,69 (2H, d), 7,76 (2H, m), 7,85 (1H, t), 8,64 (1H, d), 10,79 (1H, s); IR (Feststoff) 1618, 1606, 1569, 1537, 1487, 1411, 1395, 1369, 1343, 1288, 1273, 1170; MS 374,1 (M + H)⁺.

[0184] Beispiel 20 [2-(2-Aminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-20): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen hellgelben Feststoff zu erhalten,

Sp 257–259°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2,11–2,30 (3H, 2 \times br s), 6,10 (1H, br s), 7,10–7,80 (7H, m), 8,60 (1H, br s), 9,80 (1H, br s), 10,80 (1H, br s); IR (Feststoff) 1623, 1591, 1567, 1538, 1496, 1483, 1410, 1351.

[0185] Beispiel 21 (5-Chlorpropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanylchinazolin-4-yl)-amin (IIa-21): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen gelben Feststoff zu erhalten, Sp 233–236°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,89 (2H, d), 0,98 (2H, d), 1,67 (1H, m), 5,48 (1H, s), 7,54–7,73 (7H, m), 7,89 (1H, t), 8,68 (1H, d), 11,60 (1H, br s); IR (Feststoff) 1629, 1606, 1577, 1546, 1509, 1484, 1438, 1413, 1370, 1291, 1219; MS 360,3 (M + H) $^+$.

[0186] Beispiel 22 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-22): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 224–225°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,52 (2H, m), 0,86 (2H, m), 1,67 (1H, m), 3,86 (3H, s), 5,60 (1H, s), 7,45 (1H, t), 7,56 (1H, d), 7,66 (1H, t), 7,76 (1H, t), 7,93 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,57 (1H, d), 10,48 (1H, br s), 12,07 (1H, br s); IR (Feststoff) 1724, 1617, 1593, 1567, 1526, 1478, 1432, 1400, 1361, 1343, 1283, 1260, 1218, 1169, 1128; MS 418,3 (M + H) $^+$.

[0187] Beispiel 23 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-23): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 241–243°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,55–0,63 (2H, m), 1,87–1,97 (1H, m), 1,67–1,79 (1H, m), 2,35 (3H, s), 5,72 (1H, s), 7,30–7,60 (6H, m), 7,68–7,78 (1H, m), 8,50–8,60 (1H, d), 10,38 (1H, s), 12,02 (1H, s); IR (Feststoff) 1617, 1594, 1568, 1529, 1480, 1401, 1344, 1287, 1176, 758, 665, 656; MS (M + H) $^+$.

[0188] Beispiel 24 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-Amin (IIa-24): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 232–234°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,55–0,62 (2H, m), 0,88–0,97 (2H, m), 1,70–1,80 (1H, m), 3,79 (3H, s), 5,79 (1H, s), 7,08 (1H, d), 7,22–7,29 (2H, m), 7,40–7,50 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,79 (1H, t), 8,57 (1H, d), 10,40 (1H, s), 12,04 (1H, s); IR (Feststoff) 3100, 1618, 1592, 1567, 1527, 1477, 1402, 1345, 1284, 1246, 1231, 1171, 1041, 1001, 969, 826, 761, 692, 667; MS (M + H) $^+$.

[0189] Beispiel 25 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-25): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 250–252°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,54–0,60 (2H, m), 0,83–0,91 (2H, m), 1,68–1,77 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,79 (1H, s), 7,10 (1H, d), 7,20–7,26 (2H, m), 7,45 (1H, t), 7,57 (1H, d), 7,77 (1H, t), 8,55 (1H, d), 10,45 (1H, s), 12,04 (1H, m); IR (Feststoff) 1617, 1593, 1567, 1530, 1504, 1479, 1457, 1439, 1398, 1364, 1347, 1288, 1269, 1250, 1232, 1181, 1169, 1138, 1037, 1020, 997, 972, 882, 846, 804, 764, 750; MS (M + H) $^+$.

[0190] Beispiel 26 [2-(3-Carboxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-26): Aus IIa-22 gemäß Verfahren G hergestellt, um einen gelben Feststoff zu erhalten, Sp > 300°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,53 (2H, d), 0,86 (2H, d), 1,65 (1H, m), 5,37 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,68 (1H, t), 7,81 (1H, d), 7,88 (1H, t), 7,95 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,71 (1H, d), 11,32 (1H, br s); IR (Feststoff) 1702, 1626, 1609, 1559, 1490, 1412, 1355, 1293, 1222, 1170; MS 404,7 (M + H) $^+$.

[0191] Beispiel 27 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphtalen-2-ylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-27): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 285–288°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,25 (2H, br s), 0,52 (2H, br s), 0,87 (1H, m), 5,54 (1H, br s), 7,42–7,77 (4H, m), 8,00 (3H, m), 8,30 (1H, br s), 8,56 (1H, br d), 10,42 und 11,88 (1H, 2 \times br s); IR (Feststoff) 1615, 1592, 1562, 1527, 1476, 1398, 1366, 1287, 1240, 1216, 1167, 1158, 1142, 1128, 996, 965; MS 410,7 (M + H) $^+$.

[0192] Beispiel 28 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2,4-difluorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-28): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 250–253°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,61 (2H, m), 0,91 (2H, m), 1,74 (1H, m), 5,67 (1H, m), 7,24–7,48 (1H, m), 7,44–7,48 (3H, m), 7,53–7,81 (2H, br m), 8,55 (1H, m), 10,47 und 12,10 (1H, 2 \times br s); IR (Feststoff) 1614, 1598, 1565, 1525, 1479, 1423, 1398, 1366, 1345, 1285, 1267, 1243, 1213, 1168, 1143, 1114, 1026, 995, 968; MS 396,6 (M + H) $^+$.

[0193] Beispiel 29 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphtalen-2-ylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl]-amin (IIa-29): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren F, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 244°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0,13 (2H, s), 0,45 (2H, s), 0,79 (1H, s), 1,73 (4H, s), 2,42

(2H, s), 2,58 (2H, s), 5,28 (1H, s), 7,58 (2H, d), 7,61 (2H, d), 7,97 (3H, d), 8,23 (1H, s), 8,56 (1H, s), 11,63 (1H, s); IR (Feststoff) 1594, 1561, 1514, 1477, 1423, 1333, 1279, 1251, 990, 808, 744, 657, 651; MS 414,7 (M + H)⁺.

[0194] Beispiel 30 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2,3-dichlorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-30): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 250–252°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,60 (2H, d), 0,93 (2H, d), 1,70 (1H, m), 5,54 (1H, s), 7,47 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,76 (1H, t), 7,86 (2H, d), 8,57 (1H, d), 10,48 (1H, s), 12,04 (1H, s); IR (Feststoff) 1616, 1601, 1570, 1528, 1486, 1432, 1400, 1367, 1335, 1285, 1246, 1210, 1159, 1146, 1051, 1033, 1021, 997; MS 428,6 (M + H)⁺.

[0195] Beispiel 31 [2-(3-Chlorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-31): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 235–238°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,58 (2H, d), 0,92 (2H, d), 1,75 (1H, m), 5,71 (1H, s), 7,44 (1H, t), 7,50–7,63 (4H, m), 7,73 (1H, s), 7,75 (1H, t), 8,57 (1H, d), 10,46 (1H, s), 12,08 (1H, s); IR (Feststoff) 1616, 1593, 1562, 1528, 1479, 1456, 1406, 1367, 1343, 1286, 1244, 1216, 1176, 1067, 1051, 997; MS 394,7 (M + H)⁺.

[0196] Beispiel 32 [2-(2-Chlorphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-Pyrazol-3-yl)-amin (IIa-32): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 255–257°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,59 (2H, d), 0,91 (2H, d), 1,71 (1H, m), 5,62 (1H, s), 7,45 (2H, m), 7,57 (1H, m), 7,69 (1H, d), 7,75 (1H, t), 7,85 (1H, d), 8,56 (1H, d), 10,43 (1H, s), 12,03 (1H, s); IR (Feststoff) 1619, 1596, 1564, 1529, 1480, 1446, 1398, 1370, 1343, 1289, 1246, 1218, 1165, 1148, 1089, 1054, 1030, 997; MS 394,7 (M + H)⁺.

[0197] Beispiel 33 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-dimethylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-33): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 255–256°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,56 (2H, m), 0,90 (2H, m), 1,67 (1H, m), 2,26 und 2,29 (6H, 2 × s), 5,75 (1H, br s), 7,26 (1H, m), 7,35–7,55 (4H, m), 7,74 (1H, m), 8,54 (1H, br s), 10,44 und 12,06 (2H, 2 × br s); IR (Feststoff) 1617, 1596, 1569, 1526, 1479, 1459, 1404, 1366, 1343, 1287, 1243, 1218, 1167, 1145, 1017, 996, 966; MS 388,3 (M + H)⁺.

[0198] Beispiel 34 [2-(Benzimidazol-2-ylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-34): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 201–203°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,44 (2H, m), 0,71 (2H, m), 1,17 (1H, m), 5,72 (1H, m), 7,23 (2H, m), 7,51–7,81 (5H, m), 8,59 (1H, m), 10,59, 12,06 und 13,17 (3H, 3 × br s); IR (Feststoff) 1617, 1601, 1572, 1532, 1485, 1402, 1374, 1341, 1290, 1273, 1209, 1168, 1024, 1010, 965; MS 400,2 (M + H)⁺.

[0199] Beispiel 35 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-35): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 245–246°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,47 (2H, br s), 0,80 (2H, br s), 1,62 (1H, m), 3,85 (3H, s), 5,69 (1H, br s), 7,46 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,76–7,81 (3H, m), 8,02–8,05 (2H, m), 8,57 (1H, m), 10,48 und 12,11 (2H, 2 × br s); IR (Feststoff) 1721, 1712, 1616, 1596, 1572, 1564, 1523, 1481, 1435, 1404, 1360, 1346, 1277, 1181, 1114, 1106, 996, 971; MS 418,2 (M + H)⁺.

[0200] Beispiel 36 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-Pyrazol-3-yl)-amin (IIa-36): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 239–241°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,57 (2H, m), 0,83 (2H, m), 1,69 (1H, m), 2,02 (3H, s), 5,73 (1H, br s), 7,41 (1H, m), 7,53–7,57 (3H, m), 7,73–7,75 (3H, m), 8,54 (1H, m), 10,18, 10,39 und 11,98 (3H, 3 × br s); IR (Feststoff) 1665, 1618, 1607, 1586, 1572, 1564, 1529, 1482, 1387, 1343, 1320, 1287, 1243, 1221, 1162, 1005, 968; MS 417,2 (M + H)⁺.

[0201] Beispiel 37 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphtalen-1-ylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-37): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 271–273°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,46–0,47 (2H, m), 0,87–0,89 (2H, m), 1,57 (1H, m), 5,01 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,52–7,54 (3H, m), 7,64 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,98 (1H, m), 8,06 (1H, m), 8,17 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,50 (1H, m), 10,29 (1H, br s), 11,84 (1H, br s); IR (Feststoff) 1615, 1592, 1567, 1528, 1483, 1401, 1362, 1343, 1285, 1242, 1219, 1173, 998, 963; MS 410,2 (M + H)⁺.

[0202] Beispiel 38 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-38): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten,

Sp 268–271°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2,02 (3H, s), 2,09 (3H, s), 5,56 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,55 (3H, m), 7,75 (3H, d), 8,55 (1H, d), 10,21 (1H, s), 10,40 (1H, s), 12,03 (1H, s); IR (Feststoff) 1662, 1620, 1599, 1572, 1531, 1438, 1397, 1370, 1358, 1341, 1323, 1312, 1278, 1265, 1245, 1216, 1161, 1006, 966; MS 391,2 (M + H) $^+$.

[0203] Beispiel 39 [2-(4-Methansulfonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-39): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 219–222°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2,15 (3H, s), 2,61 (3H, s), 5,84 (1H, s), 6,91 (2H, d), 7,22 (2H, d), 7,36 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,69 (1H, s), 8,53 (1H, d), 10,31 (1H, s), 11,96 (1H, s); IR (Feststoff) 1621, 1602, 1584, 1567, 1528, 1486, 1351, 1287, 1253, 1207, 1179, 1102, 1091, 983; MS 427,0 (M + H) $^+$.

[0204] Beispiel 40 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-methoxychinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-40): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 291–293°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2,01 (3H, s), 2,09 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,55 (1H, s), 6,96 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,55 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,45 (1H, d), 10,21 (1H, s), 10,23 (1H, s), 11,99 (1H, s); IR (Feststoff); MS 421,2 (M + H) $^+$.

[0205] Beispiel 41 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-41): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 262–264°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1,94 (2H, quint.), 2,03 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,38 (4H, s), 2,45 (2H, t), 3,58 (4H, s), 4,11 (2H, t), 5,60 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,57 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,07 (1H, d), 10,20 (1H, s), 10,24 (1H, s), 12,02 (1H, br s); IR (Feststoff) 3245, 3045, 2954, 2918, 2845, 1663, 1609, 1586, 1527, 1468, 1391, 1332, 1268, 1254, 1159, 1136, 1114, 1054, 995, 823; MS 534,4 (M + H) $^+$.

[0206] Beispiel 42 [2-(4-Methoxycarbonylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-42): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 257–260°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1,95 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,51 (1H, br s), 7,39 (1H, br s), 7,51 (1H, br s), 7,70 (1H, br s), 7,81 (2H, d), 8,04 (2H, d), 8,51 (1H, br s), 10,48 (1H, br s), 12,03 (1H, br s); IR (Feststoff) 1718, 1618, 1599, 1568, 1531, 1481, 1434, 1395, 1362, 1342, 1286, 1247, 1216, 1156, 1116, 1018, 1003, 968; MS 392,2 (M + H) $^+$.

[0207] Beispiel 43 [2-(4-Carboxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-43): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 263–265°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1,98 (3H, s), 5,50 (1H, s), 7,46 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,78 (3H, m), 8,02 (2H, d), 8,58 (1H, d), 10,58 (1H, s), 12,50 (1H, br s); IR (Feststoff) 1623, 1605, 1574, 1560, 1533, 1490, 1401, 1349, 1318, 1285, 1249, 1216, 1174, 1131, 1088, 1018; MS 378,2 (M + H) $^+$.

[0208] Beispiel 44 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-methoxychinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-44): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 247–249°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1,99 (3H, s), 2,10 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,40 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,38 (1H, t), 7,57 (2H, d), 7,76 (2H, d), 8,11 (1H, d), 10,28 (1H, s), 10,61 (1H, s), 12,11 (1H, br s); IR (Feststoff) 3234, 3052, 2938, 1673, 1618, 1591, 1536, 1481, 1459, 1390, 1372, 1345, 1317, 1267, 1249, 1158, 1058, 985, 830; MS 421,2 (M + H) $^+$.

[0209] Beispiel 45 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-45): Erzeugt aus IIa-74 gemäß Verfahren I, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 153°C (dec.); ^1H NMR (DMSO) δ 2,02 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,29 (2H, quint.), 3,16 (2H, m), 3,36 (4H, m), 3,57 (4H, m), 4,11 (2H, m), 5,58 (1H, s), 7,22–7,29 (2H, m), 7,55 (2H, d), 7,76 (2H, d), 8,07 (1H, d), 10,26 (1H, br s), 10,35 (1H, s), 12,06 (1H, br s); IR (Feststoff) 1673, 1614, 1591, 1532, 1486, 1391, 1336 1254, 1109, 1063, 995; MS 534,2 (M + H) $^+$.

[0210] Beispiel 46 [2-(4-Bromphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-46): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp > 300; ^1H NMR (DMSO) δ 2,15 (3H, s), 5,63 (1H, br s), 7,44 (1H, m), 7,55–7,62 (3H, m), 7,69–7,77 (3H, m), 8,56 (1H, m), 10,47 und 12,12 (2H, 2 \times br s); IR (Feststoff) 1615, 1597, 1565, 1525, 1478, 1396, 1362, 1339, 1285, 1218, 1158, 1034, 1009, 967; MS 412,1/414,1 (M + H) $^+$.

[0211] Beispiel 47 [2-(3-Bromphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-47): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 280–281°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2,12 (3H, s), 5,54 (1H, br s), 7,46 (1H, m), 7,55–7,68 (3H, m), 7,75–7,88 (3H, m), 8,81 (1H, m), 10,49 und 12,11 (2H, 2 \times br s); IR (Feststoff) 1617, 1600, 1567, 1530, 1483,

1399, 1362, 1342, 1282, 1200, 1168, 1054, 1034, 1005, 967; MS 412,2/414,2 (M + H)⁺.

[0212] Beispiel 48 [2-(4-Isopropansulfonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-48): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 294–297°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,26 (6H, d), 2,13 (3H, s), 5,75 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,41 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,59 (2H, d), 7,73 (1H, t), 8,53 (1H, d), 10,16 (1H, s), 10,42 (1H, s), 12,07 (1H, br s); IR (Feststoff) 1613, 1593, 1560, 1530, 1482, 1384, 1364, 1346, 1320, 1290, 1265, 1243, 1216, 1169, 1141, 1084, 1056, 1019, 999, 969, 916; MS 455,2 (M + H)⁺.

[0213] Beispiel 49 [2-(4-Isobutyrylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-49): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 285–287°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,12–1,13 (6H, m), 1,99 (3H, s), 2,64 (1H, m), 5,52 (1H, br s), 7,41 (1H, m), 7,54–7,57 (3H, m), 7,72–7,77 (3H, m), 8,54 (1H, m), 10,12, 10,41 und 12,04 (3H, 3 × br s); IR (Feststoff) 1704, 1680, 1617, 1590, 1566, 1516, 1481, 1395, 1358, 1341, 1286, 1247, 1214, 1155, 1052, 1032, 1006, 969; MS 419,3 (M + H)⁺.

[0214] Beispiel 50 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-propionylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-50): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 281–282°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,11–1,13 (3H, m), 1,98 (3H, s), 2,33 (2H, m), 5,51 (1H, br s), 7,41 (1H, m), 7,55–7,57 (3H, m), 7,71–7,78 (3H, m), 8,54 (1H, m), 10,11, 10,41 und 12,04 (3H, 3 × br s); IR (Feststoff) 1654, 1621, 1599, 1571, 1527, 1476, 1398, 1358, 1341, 1286, 1244, 1216, 1155, 1006, 969; MS 405,3 (M + H)⁺.

[0215] Beispiel 51 [2-(4-Cyclopropancarbonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-pmin (IIa-51): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 300–303°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,82–0,84 (4H, m), 1,83 (1H, m), 2,01 (3H, s), 5,55 (1H, br s), 7,39–7,41 (2H, m), 7,53–7,57 (2H, m), 7,72–7,77 (2H, m), 8,53–8,55 (2H, m), 10,40, 10,46 und 12,03 (3H, 3 × br s); IR (Feststoff) 1664, 1614, 1591, 1560, 1526, 1480, 1432, 1390, 1344, 1288, 1240, 1194, 1177, 1152, 997; MS 417,2 (M + H)⁺.

[0216] Beispiel 52 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-hydroxychinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-52): festen Gerbstoff, Sp 258–259°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,99 (3H, s), 2,09 (3H, s), 5,45 (1H, s), 7,10 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,57, (2H, d), 7,75 (2H, d), 7,95 (1H, d), 9,35 (1H, s), 10,22 (1H, s), 10,26 (1H, s), 12,00 (1H, br s); IR (Feststoff) 3295, 3272, 3181, 3109, 1654, 1591, 1527, 1482, 1459, 1386, 1314, 1268, 1141, 1077, 991, 814; MS 407,2 (M + H)⁺.

[0217] Beispiel 53 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-nitrochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-53): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen gelben Feststoff zu erhalten; ¹H NMR (DMSO) δ 2,02 (3H, s), 2,09 (3H, s), 5,54 (1H, s), 7,58 (2H, d), 7,75 (2H, d), 8,08 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,80 (1H, d), 10,24 (1H, s), 10,85 (1H, s), 12,15 (1H, s); IR (Feststoff); MS 436,2 (M + H)⁺.

[0218] Beispiel 54 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(propan-1-sulfonylamino)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-amin (IIa-54): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 272–273°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,95 (3H, t), 1,71 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,18 (2H, t), 5,70 (1H, s), 7,31 (2H, d), 7,41 (1H, t), 7,52 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,73 (1H, t), 8,55 (1H, d), 10,16 (1H, s), 10,42 (1H, s), 12,07 (1H, s); IR (Feststoff) 1615, 1594, 1563, 1530, 1481, 1389, 1362, 1346, 1325, 1291, 1245, 1147, 969; MS 455,2 (M + H)⁺.

[0219] Beispiel 55 [2-(4-Ethylsulfonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-55): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 279–280°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,28 (3H, t), 2,19 (3H, s), 3,25 (2H, m), 5,76 (1H, s), 7,36 (2H, d), 7,48 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,80 (1H, t), 8,61 (1H, d), 10,23 (1H, s), 10,49 (1H, s), 12,13 (1H, s); IR (Feststoff) 1615, 1597, 1564, 1532, 1506, 1485, 1455, 1388, 1361, 1347, 1323, 1294, 1218, 1150, 1033, 1016, 998, 968, 918; MS 441,2 (M + H)⁺.

[0220] Beispiel 56 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxyaminochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-56): Erzeugt aus IIa-53 gemäß Verfahren J, um einen gelben Feststoff zu erhalten; ¹H NMR (DMSO) δ 1,97 (3H, s), 2,11 (3H, s), 5,19 (1H, s), 6,88–6,91 (2H, m), 7,65 (2H, d), 7,85 (2H, d), 8,44 (1H, d), 9,27 (1H, br s), 10,49 (1H, s), 11,38 (1H, s), 14,58 (1H, br s); IR (Feststoff); MS 422,2 (M + H)⁺.

[0221] Beispiel 57 [2-(4-Isobutancarbonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-57): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 281–282°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,95–0,97 (6H, m), 2,00 (3H, s), 2,12 (1H, m), 2,23–2,25 (2H, m), 5,56 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,54–7,57 (3H, m), 7,72–7,78 (3H, m), 8,54 (1H, m), 10,14, 10,41 und 12,03 (3H, 3 × br s); IR (Feststoff) 1737, 1658, 1618, 1599, 1566, 1530, 1483, 1432, 1394, 1364, 1343, 1313, 1287, 1242, 1216, 1167, 1151, 1003, 967; MS 433,2 (M + H)⁺.

[0222] Beispiel 58 [2-(4-tert-Butoxycarbonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-58): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 243–246°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,50 (9H, s), 1,97 (3H, s), 5,40 (1H, s), 7,07 (2H, br s), 7,36 (1H, br s), 7,47 (2H, d), 7,58 (2H, d), 8,12 (1H, br s), 9,58 (1H, s), 11,24 (1H, br s); IR (Feststoff) 1701, 1593, 1559, 1515, 1482, 1396, 1365, 1346, 1308, 1288, 1237, 1154, 1051, 1020, 969; MS 449,2 (M + H)⁺.

[0223] Beispiel 59 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-aminochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-59): Erzeugt aus IIa-53 gemäß Verfahren K, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 264–265°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,99 (3H, s), 2,09 (1H, s), 5,53 (1H, s), 5,97 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,68 (1H, d), 7,52 (2H, d), 7,71 (2H, d), 8,15 (1H, d), 9,83 (1H, br s), 10,19 (1H, s), 10,87 (1H, br s); IR (Feststoff); MS 406,2 (M + H)⁺.

[0224] Beispiel 60 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-amin (IIa-60): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 266–267°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,03 (3H, s), 2,57 (4H, m), 3,23 (2H, s), 3,69 (4H, m), 5,58 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,55–7,62 (3H, m), 7,75 (1H, t), 7,80 (2H, d), 8,54 (1H, d), 10,02 (1H, s), 10,41 (1H, s), 12,03 (1H, s); IR (Feststoff) 1686, 1598, 1564, 1533, 1515, 1484, 1387, 1362, 1348, 1291, 1113, 868, 801, 773; MS 476,4 (M + H)⁺.

[0225] Beispiel 61 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-methylsulfonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (IIa-61): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 235–238°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,61 (2H, s), 0,92 (2H, d), 1,82 (1H, br s), 2,98 (3H, s), 5,90 (1H, s), 7,23 (2H, d), 7,41 (1H, t), 7,54 (3H, m), 7,72 (1H, t), 8,55 (1H, d), 10,16 (1H, br s), 10,38 (1H, s), 11,99 (1H, s); IR (Feststoff) 1621, 1605, 1573, 1532, 1494, 1455, 1375, 1342, 1316, 1290, 1232, 1143, 1113, 985, 972; MS 453,3 (M + H)⁺.

[0226] Beispiel 62 [2-(4-Aminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-62): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp > 300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,16 (3H, s), 5,58 (1H, s), 6,78 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,64 (2H, m), 7,94 (1H, t), 8,74 (1H, d), 11,82 (1H, br s); IR (Feststoff) 1615, 1591, 1561, 1532, 1495, 1480, 1387, 1363, 1344, 1288, 1244, 1148, 966; MS 349,2 (M + H)⁺.

[0227] Beispiel 63 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-63): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, ¹H NMR (DMSO) δ 2,11 (3H, s), 5,93 (1H, s), 7,31–7,68 (8H, m), 8,54 (1H, s), 10,17 (1H, s), 10,54 (1H, s), 12,38 (1H, s); IR (Feststoff); MS 377,4 (M + H)⁺.

[0228] Beispiel 64 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(4-morpholin-4-yl-butyrylamino)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-amin (IIa-64): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 240–243°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,77 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,31–2,38 (8H, m), 3,57 (4H, m), 5,54 (1H, s), 7,39–7,76 (7H, m), 8,53 (1H, br m), 10,15 (1H, s), 10,41 (1H, s), 12,00 (1H, br s); IR (Feststoffe); MS 504,3 (M + H)⁺.

[0229] Beispiel 65 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-amin (IIa-65): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 246–248°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,97 (3H, s), 2,43 (4H, br s), 3,30 (2H, s), 3,42, (2H, m), 3,58 (4H, br s), 5,52 (1H, s), 7,43 ((1H, t), 7,55 (1H, d), 7,76 (3H, m), 7,97 (2H, d), 8,56 (2H, m), 10,45 (1H, s), 12,05 (1H, br s); IR (Feststoff) 1637, 1618, 1596, 1568, 1530, 1484, 1396, 1362, 1343, 1286, 1247, 1216, 1159, 1116, 1006, 967; MS 490,3 (M + H)⁺.

[0230] Beispiel 66 [8-Methoxy-2-(4-methylsulfonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-66): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 275–277°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,10 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,58 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,26–7,36 (3H, m), 7,60 (2H, d), 8,07 (1H, d), 10,13 (1H, s), 11,26 (1H, s), 12,03 (1H, s);

IR (Feststoff) 3379, 1622, 1595, 1531, 1481, 1467, 1344, 1326, 1271, 1248, 1143, 1061, 993, 975, 924, 829; MS 457,2 (M + H)⁺.

[0231] Beispiel 67 {2-[4-(2-Dimethylaminoethylcarbamoyl)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-67): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 192–193°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,99 (3H, s), 2,20 (6H, s), 2,42 (2H, t), 3,40 (2H, q), 5,56 (1H, s), 7,43 (1H, t), 7,57 (1H, d), 7,77 (3H, m), 7,92 (2H, d), 8,56 (2H, m), 10,44 (1H, s) 12,04 (1H, br s); IR (Feststoff) 1650, 1618, 1593, 1561, 1525, 1481, 1419, 1395, 1361, 1337, 1287, 1247, 1214, 1165, 1004, 969; MS 448,3 (M + H)⁺.

[0232] Beispiel 68 {2-[4-(2-Dimethylaminoacetylamin)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-68): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 241–243°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,00 (3H, s), 2,33 (6H, s), 3,14 (2H, s), 5,60 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,58 (3H, m), 7,77 (1H, t), 7,76 (2H, d) 8,58 (1H, d), 10,04 (1H, s), 10,42 (1H, s), 11,99 (1H, s); IR (Feststoff) 1707, 1617, 1601, 1571, 1509, 1485, 1420, 1397, 1365, 1304, 1290, 1243, 1215, 1161, 970, 847, 813, 765, 716, 683, 656; MS 434,3 (M + H)⁺.

[0233] Beispiel 69 [8-Hydroxy-2-(4-methylsulfonylaminophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-69): blassgrüner Feststoff, Sp 291–293°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,10 (3H, s), 3,09 (3H, s), 5,57 (1H, s), 7,11 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,31 (2H, d), 7,62 (2H, d), 7,96 (1H, d), 9,32 (1H, s), 10,16 (1H, s), 11,28 (1H, s), 12,02 (1H, s); IR (Feststoff) 3256, 1596, 1531, 1460, 1392, 1317, 1334, 1296, 1267, 1146, 993, 968, 931, 824; MS 443,2 (M + H)⁺.

[0234] Beispiel 70 {2-[4-(3-Dimethylaminopropylcarbamoyl)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-70): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen rosa Feststoff zu erhalten, Sp 210–213°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,48 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,38 (2H, br s), 2,93 (2H, s), 5,57 (1H, s), 7,48 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,80 (3H, m), 8,02 (2H, d), 8,61 (1H, d), 8,74 (1H, s), 10,50 (1H, s), 12,15 (1H, br s); IR (Feststoff) 1682, 1618, 1595, 1567, 1528, 1484, 1400, 1361, 1344, 1285, 1247, 1219, 1172, 1084, 1006, 969; MS 462,3 (M + H)⁺.

[0235] Beispiel 71 {2-[4-(3-Dimethylaminopropionylamino)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-71): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 280°C (dec.), ¹H NMR (DMSO) δ 2,09 (3H, s), 2,60 (6H, s), 2,93 (2H, m), 3,10 (2H, m), 5,64 (1H, s), 7,47 (1H, t), 7,59–7,70 (3H, m), 7,80–7,87 (3H, m), 8,61 (1H, d), 10,47 (1H, s), 10,48 (1H, s), 12,15 (1H, s); IR (Feststoff) 1670, 1619, 1598, 1586, 1571, 1534, 1515, 1481, 1397, 1364, 1348, 1286, 1178, 1162, 764; MS 448,4 (M + H)⁺.

[0236] Beispiel 72 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-methoxychinazolin-4-yl}-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-72): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 265–268°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0,49–0,56 (2H, m), 0,79–0,83 (2H, m), 1,55–1,70 (1H, m), 2,06 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,61 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,56 (2H, d), 7,74 (2H, d), 8,07 (1H, d), 10,17 (1H, s), 10,26 (1H, s), 11,94 (1H, br s); IR (Feststoff) 3250, 1671, 1617, 1595, 1536, 1480, 1460, 1396, 1373, 1335, 1254, 1160, 1131, 1071, 1011, 984, 869, 815; MS 447,4 (M + H)⁺.

[0237] Beispiel 73 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-(3-dimethylaminopropoxy)-chinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-73): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 170–172°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1,91 (2H, quint.), 2,03 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,17 (6H, s) 2,40 (2H, t), 4,10 (2H, t), 5,59 (1H, s), 7,23 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,57 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,06 (1H, d), 10,20 (1H, s), 10,24 (1H, s), 12,02 (1H, br s); IR (Feststoff) 3234, 3108, 1675, 1614, 1592, 1531, 1484, 1395, 1371, 1338, 1316, 1253, 1161, 1137, 1062, 1038, 994, 958, 823; MS 492,4 (M + H)⁺.

[0238] Beispiel 74 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxychinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-74): Erzeugt aus IIa-40 gemäß Verfahren H, um einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 246–248°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2,00 (3H, s), 2,08 (3H, s), 5,52 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,87 (1H, d), 7,54 (2H, d), 7,72 (2H, d), 8,37 (1H, d), 10,06 (1H, s), 10,17 (1H, s), 10,37 (H, s), 11,95 (1H, br s); IR (Feststoff) 1661, 1633, 1594, 1572, 1539, 1492, 1420, 1389, 1359, 1298, 1223, 1176, 1148, 1087, 1026, 1010, 965; MS 407,4 (M + H)⁺.

[0239] Beispiel 75 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-dimethylaminopropoxy)-chinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-75): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren I, um

einen cremefarbenen Feststoff zu erhalten, Sp 249–250°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1,90 (2H, quint.), 2,01 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,19 (6H, s), 2,42 (2H, m), 4,12 (2H, t), 5,55 (1H, s), 6,93 (1H, s), 6,98 (1H, d), 7,55 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,43 (1H, d), 10,21 (1H, s), 10,23 (1H, s), 11,98 (1H, br s); IR (Feststoff) 3272, 1677, 1615, 1571, 1558, 1530, 1501, 1434, 1420, 1394, 1344, 1320, 1292, 1263, 1222, 1168, 1048, 1034, 1005, 967, 864, 844; MS 492,4 (M + H) $^+$.

[0240] Beispiel 76 (2-{4-[2-(tert-Butoxycarbonylmethylamino)-acetylamino]-phenylsulfanyl}-chinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-76): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 228–229°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1,37 (3H, s), 1,40 (3H, s), 2,02 + 2,03 (3H, 2 \times s), 2,88 + 2,90 (3H, 2 \times s), 4,01 + 4,02 (2H, 2 \times s), 5,52 + 5,57 (1H, 2 \times s), 7,47 (1H, t), 7,55–7,63 (3H, m), 7,75–7,80 (3H, m), 8,60 (1H, d), 10,28 + 10,30 (1H, 2 \times s), 10,45 (1H, s), 12,08 (1H, s); IR (Feststoff) 1698, 1683, 1653, 1617, 1594, 1559, 1538, 1532, 1507, 1488, 1457, 1418, 1397, 1364, 1346, 1307, 1287, 1246, 1151, 842, 827, 759; MS 520,4 (M + H) $^+$.

[0241] Beispiel 77 {2-[4-(2-Methylaminoacetylamino)-phenylsulfanyl]-chinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-77): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 242–244°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2,01 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,32 (2H, s), 5,58 (1H, s), 7,45 (1H, t), 7,50–7,60 (3H, m), 7,75 (1H, t), 7,80 (2H, d), 8,55 (1H, d), 10,10 (1H, br s), 10,42 (1H, s), 12,02 (1H, s); IR (Feststoff) 1674, 1619, 1598, 1570, 1525, 1483, 1417, 1363, 1345, 1298, 1285, 1247, 1160, 966, 827, 804, 784, 763, 712, 670, 653; MS 420,4 (M + H) $^+$.

[0242] Beispiel 78 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-fluorchinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (IIa-78): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, Sp 257–259°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2,01 (3H, s), 2,09 (3H, s), 5,49 (1H, s), 7,42 (1H, t), 7,57–7,68 (3H, m), 7,75 (2H, d), 8,40 (1H, d), 10,28 (1H, s), 10,75 (1H, s); ^{19}F NMR (DMSO) δ –127,3; IR (Feststoff) 1690, 1670, 1637, 1609, 1588, 1543, 1519, 1493, 1456, 1434, 1395, 1366, 1332, 1315, 1289, 1254, 1242, 1032, 838, 829, 808, 744; MS 409,4 (M + H) $^+$.

[0243] Beispiel 79 (1H-Indazol-3-yl)-(2-phenylsulfanylchinazolin-4-yl)-amin (IIa-79): Erzeugt in einer Weise ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren E, um einen weißen Feststoff zu erhalten, ^1H NMR (DMSO) δ 7,07 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 10,71 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), MS 370,1 (M + H) $^+$.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

[0244] Die Aktivität der Verbindungen als Proteinkinase-Hemmer kann in-vitro, in-vivo oder in einer Zelllinie untersucht werden. In vitro-Untersuchungen beinhalten Untersuchungen, die das Hemmen 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. Inhibitorbindung kann durch radioaktives Markieren des Inhibitors vor dem Binden, Isolieren des Inhibitor/Proteinkinase-Ko-Splexes und durch Bestimmen der Menge der gebundenen radioaktiven Markierung gemessen werden. Alternativ dazu kann die Inhibitorbindung durch das Durchführen eines Konkurrenzexperiments bestimmt werden, bei dem neue Inhibitoren mit der an bekannte Radioliganden gebundenen Proteinkinase inkubiert werden.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEISPIEL 1

K_i-BESTIMMUNG FÜR DIE HEMMUNG VON GSK-3

[0245] Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit geprüft, GSK-3 β (AA 1–420)-Aktivität unter Verwendung eines standardmäßig gekoppelten Enzymsystems (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249)) zu hemmen. Reaktionen wurden in einer Lösung durchgeführt, die 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 300 μM NADH, 1 mM DTT und 1,5% DMSO enthält. Substratendkonzentrationen in der Untersuchung waren 20 μM ATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) und 300 μM Peptide (HSSPHQS(PO₃H₂)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Reaktionen wurden bei 30°C und 20 nM GSK-3 β durchgeführt. Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 μM NADH, 30 $\mu\text{g/ml}$ Pyruvatkinase und 10 $\mu\text{g/ml}$ Laktat-Dehydrogenase.

[0246] Eine Untersuchungsstammpufferlösung wurde erzeugt, die alle der oben aufgelisteten Reagenzien enthält, mit Ausnahme von ATP und der interessanten Testverbindung. Die Untersuchungsstammpufferlösung

(175 µl) wurde in einer 96-Kammer-Platte mit 5 µl der interessanten Testverbindung bei Endkonzentrationen, die von 0,002 µM bis 30 µM reichen, für 10 min bei 30°C inkubiert. Typischerweise wurde eine 12-Punkt-Titration durch Erzeugen von Reihenverdünnungen (aus 10 mM Verbindungsstammlösung) mit DMSO der Testverbindungen in Tochter-Platten durchgeführt. Die Reaktion wurde durch das Hinzugeben von 20 µl ATP (Endkonzentration 20 µM) ausgelöst. Reaktionsgeschwindigkeiten wurden mittels Molecular Devices Spectromax Platten-Lesegeräts (Sunnyvale CA) über 10 min bei 30°C erhalten. Die K_i -Werte wurden von den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitor-Konzentration bestimmt.

[0247] Die folgenden Verbindungen zeigten K_i -Werte, die niedriger als 0,1 µM für GSK-3 waren: Ila-2, Ila-3, Ila-8, Ila-9, Ila-11, Ila-12, Ila-17, Ila-18, Ila-21 bis Ila-24, Ila-26, Ila-28, Ila-30 bis Ila-32, Ila-39, Ila-43, Ila-46, Ila-47, Ila-61.

[0248] Die folgenden Verbindungen zeigten K_i -Werte zwischen 0,1 und 1,0 µM für GSK-3: Ila-1, Ila-4, Ila-5, Ila-7, Ila-14, Ila-15, Ila-20, Ila-29, Ila-34 bis Ila-36, Ila-38, Ila-38, Ila-41, Ila-42, Ila-48, Ila-54, Ila-55, Ila-62, Ila-63, Ila-66, Ila-69, Ila-78.

[0249] Die folgenden Verbindungen zeigen K_i -Werte zwischen 1,0 und 7,0 µM für GSK-3: Ila-10, Ila-13, Ila-25, Ila-40, Ila-45, Ila-49, Ila-50 bis Ila-52, Ila-64, Ila-65, Ila-67, Ila-68, Ila-71, Ila-72, Ila-74, Ila-76, Ila-77, Ila-81.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEISPIEL 2

K_i -BESTIMMUNG FÜR DIE HEMMUNG VON AURORA-2

[0250] Verbindungen wurden auf die folgende Weise auf ihre Fähigkeit überprüft, Aurora-2 zu hemmen, unter Verwendung einer standardmäßigen gekoppelten Enzymuntersuchung (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249).

[0251] Einer Untersuchungsstammpufferlösung, die 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 Laktat-Dehydrogenase, 40 mM ATP und 800 µM Peptid (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMS-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung bis zu einer Endkonzentration von 30 µM hinzugegeben. Die resultierende Mischung wurde 10 min bei 30°C inkubiert. Die Reaktion wurde ausgelöst durch die Zugabe von 10 µl Aurora-2-Stammlösung, um eine Endkonzentration in der Untersuchung von 70 nM zu ergeben. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch Überwachen der Absorbanz bei 340 nM über eine 5-minütige Lesezeit bei 30°C unter Anwendung eines BioRad Ultramark Platten-Lesegeräts (Hercules, CA) erhalten. Die K_i -Werte wurden von den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitor-Konzentration bestimmt.

[0252] Die folgenden Verbindungen zeigten K_i -Werte, die für Aurora-2 niedriger als 0,1 µM waren: Ila-1 bis Ila-18, Ila-21 bis Ila-64, Ila-66, Ila-68, Ila-69, Ila-71 bis Ila-78, Ila-81.

[0253] Die folgenden Verbindungen zeigten K_i -Werte für Aurora-2 zwischen 0,1 und 1,0 µM: Ila-20, Ila-65, Ila-67, Ila-70, Ila-80.

[0254] Die folgende Verbindung zeigte einen K_i -Wert für Aurora-2 zwischen 1,0 und 10,0 µM: Ila-10.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEISPIEL 3

CDK-2-INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

[0255] Verbindungen wurden auf die folgende Weise auf ihre Fähigkeit überprüft, CDK-2 zu hemmen, unter Verwendung einer standardmäßigen gekoppelten Enzymuntersuchung (Fox et al (1998) Protein Sci. 7, 2249).

[0256] Einer Untersuchungsstammpufferlösung, die 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 Laktat-Dehydrogenase, 100 mM ATP und 100 µM Peptid (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMS-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung bis zu einer Endkonzentration von 30 µM hinzugegeben. Die resultierende Mischung wurde 10 min bei 30°C inkubiert.

[0257] Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 µl CDK-2-/Cyclin-Stammlösung ausgelöst, um in der Untersuchung eine Endkonzentration von 25 nM zu ergeben. Die Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch

Überwachen der Absorbanz bei 340 nm über eine 5-minütige Lesezeit bei 30°C unter Anwendung eines BioRad Ultramark Platten-Lesegeräts (Hercules, CA) erhalten. Die K_i -Werte wurden von den Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitor-Konzentration bestimmt.

[0258] Bei den folgenden Verbindungen wurden K_i -Werte gezeigt, die für CDK-2 niedriger als 1 μ M waren: Ila-14, Ila-36.

[0259] Bei den folgenden Verbindungen wurden K_i -Werte gezeigt, die zwischen 1,0 und 20 μ M für CDK-2 waren: Ila-38, Ila-40, Ila-44, Ila-52 und Ila-54.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEISPIEL 4

ERK-INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

[0260] Verbindungen wurden untersucht auf das Hemmen von ERK2 durch eine spektrophotometrischen gekoppelte Enzymuntersuchung (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). Bei dieser Untersuchung wurde eine festgelegte Konzentration von aktiviertem ERK2 (10 nM) mit verschiedenen Konzentrationen der Verbindung in DMSO (2,5%) 10 min bei 30°C in 1 M HEPES-Puffer, pH 7,5, inkubiert, der 10 mM $MgCl_2$, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 μ M NADH, 150 μ g/ml Pyruvatkinase, 50 μ g/ml Laktat-Dehydrogenase und 200 μ g/ml Erktide-Peptid enthält. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 65 μ M ATP ausgelöst. Das Abnahmeraten der Absorbanz bei 340 nm wurde beobachtet. Das IC_{50} wurde aus den Ratendaten als eine Funktion der Inhibitor-Konzentration evaluiert.

[0261] Bei der folgenden Verbindung wurde ein K_i -Wert zwischen 1,0 bis 20 μ M für ERK-2 gezeigt: Ila-36.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEISPIEL 5

AKT-INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

[0262] Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit überprüft, AKT zu hemmen, unter Verwendung eines standardmäßigen gekoppelten Enzymuntersuchungs (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Untersuchungen wurden in einer Mischung von 100 mM HEPES 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 25 mM NaCl, 1 mM DTT und 1,5% DMSO durchgeführt. Substratkonzentrationen in dieser Untersuchung waren 170 μ M ATP (Sigma Chemicals) und 200 μ M Peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Untersuchungen wurden bei 30°C und 45 nm AKT durchgeführt. Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 μ M NADH, 30 μ g/ml Pyruvatkinase und 10 μ g/ml Laktat-Dehydrogenase.

[0263] Eine Untersuchungsstammpufferlösung wurde erzeugt, die alle oben aufgelisteten Reagenzien enthält, außer AKT, DTT und der interessierenden Testverbindung. 56 μ l der Stammlösung wurden in eine 384-Kammer-Platte gegeben, gefolgt von der Zugabe von 1 μ l 2 mM DMSO-Stammlösung, der die Testverbindung (Verbindungsendkonzentration 30 μ M) enthält. Die Platte wurde 10 Minuten bei 30°C vorinkubiert und die Reaktion durch die Zugabe von 10 μ l Enzym (Endkonzentration 45 nM) und 1 mM DTT ausgelöst. Reaktionsgeschwindigkeiten wurden durch Verwendung eines BioRad Ultramark Platten-Lesegeräts (Hercules, CA) über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C erhalten. Verbindungen, die eine mehr als 50% Inhibierung gegenüber Standardkammern, die die Untersuchungsmischung und DMSO ohne Testverbindung enthalten, zeigen, wurden titriert, um IC_{50} -Werte zu bestimmen.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEISPIEL 6

SCR-INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

[0264] Die Verbindungen wurden als Inhibitoren der humanen Src-Kinase entweder durch Anwendung einer auf Radioaktivität-basierender Untersuchung oder einer spektrophotometrischen Untersuchung evaluiert.

Src-Inhibierungsuntersuchung: Auf Radioaktivität-basierende Untersuchung

[0265] Die Verbindungen wurden untersucht als Inhibitor der rekombinanten humanen Scr-Kinase voller Länge (von Upstate Biotechnology, Kat.-Nr. 14-11) untersucht, die in Baculoviruszellen exprimiert und aus diesen gereinigt wurde. Src-Kinaseaktivität wurde beobachtet durch Verfolgen der Einlagerung von ^{32}P von ATP in ein Tyrosin eines zufälligen Poly-Glu-Tyr-Polymersubstrats mit der Zusammensetzung, Glu:Tyr = 4:1 (Sigma,

Kat.-Nr. P-0275). Die folgenden waren die Endkonzentrationen der Untersuchungskomponenten: 0,05 M HEPES, pH 7,6, 10 mM MgCl_2 , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml BSA, 10 μM ATP (1–2 μCi ^{33}P -ATP pro Reaktion), 5 mg/ml Poly-Glu-Tyr und 1–2 Einheiten rekombinanter humaner Src-Kinase. In einer typischen Untersuchung wurden die Reaktionskomponenten mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Kammern der Untersuchungsplatten aliquotiert. In DMSO gelöste Inhibitoren wurden den Kammern hinzugegeben, um eine DMSO-Endkonzentration von 2,5% zu ergeben. Die Untersuchungsplatte wurde 10 min bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit ^{33}P -ATP ausgelöst wurde. Nach 20 min Reaktion wurden die Reaktionen mit 150 μl 10% Trichloressigsäure (TCA), die 20 mM Na_3PO_4 enthält, abgeschreckt. Die abgeschreckten Proben wurden dann auf eine 96-Kammer-Filter-Platte (Whatman, Uni-Filter GF/F Glasfaserfilter, Kat.-Nr. 7700-3310) übertragen, die auf einem Filterplatten-Vakuumverteiler angebracht ist. Filterplatten wurden viermal mit 10% TCA, die 20 mM Na_3PO_4 enthält, gewaschen und dann viermal mit Methanol. 200 μl Szintillationsflüssigkeit wurde dann jeder Kammer hinzugegeben. Die Platten wurden versiegelt und die Menge Radioaktivität, die mit den Filtern assoziiert ist, wurde auf einem TopCount Szintillationszähler quantifiziert. Die eingebaute Radioaktivität wurde als eine Funktion der Inhibitor-Konzentration graphisch dargestellt. Die Daten wurden an ein kompetitives Inhibierungs-Kinetikmodell angepasst, um den K_i für die Verbindung zu erhalten.

Src-Inhibierungsuntersuchung B: Spektrophotometrische Untersuchung

[0266] Das aus ATP durch humane rekombinante Src-Kinase-katalysierte Phosphorylierung von Poly-Glu-Tyr-Substrat erzeugte ADP wurde unter Anwendung einer gekoppelten Enzymuntersuchung quantifiziert (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). Bei dieser Untersuchung wird für jedes Molekül ADP, das bei der Kinasereaktion erzeugt wird, ein Molekül NADH zu NAD oxidiert. Das Verschwinden von NADH kann einfach bei 340 nm verfolgt werden.

[0267] Die folgenden waren die Endkonzentrationen der Untersuchungskomponenten: 0,025 M HEPES, pH 7,6, 10 mM MgCl_2 , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml Poly-Glu-Tyr und 25 nM rekombinanter humaner Src-Kinase. Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 μM NADH, 30 $\mu\text{g/ml}$ Pyruvatkinase und 10 $\mu\text{g/ml}$ Laktat-Dehydrogenase.

[0268] Bei einer typischen Untersuchung wurden alle Reaktionskomponenten mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Kammern von Untersuchungsplatten aliquotiert. In DMSO gelöste Inhibitoren wurden zu den Kammern hinzugegeben, um eine DMSO-Endkonzentration von 2,5% zu ergeben. Die Untersuchungsplatte wurde 10 min bei 30°C inkubiert, bevor die Reaktion mit 100 μM ATP ausgelöst wurde. Die Absorbanzveränderung bei 340 nm mit der Zeit, der Reaktionsgeschwindigkeit, wurde auf einem Molecular device Plattenleser beobachtet. Die Geschwindigkeitsdaten als eine Funktion der Inhibitor-Konzentration wurden an ein kompetitives Inhibierungs-Kinetikmodell angepasst, um den K_i für die Verbindung zu erhalten.

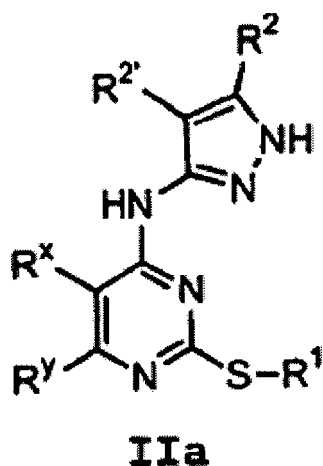
[0269] Die folgenden Verbindungen zeigten ein K_i -Wert von < 100 nM auf SRC: IIa-8, IIa-21, IIa-23, IIa-24, IIa-27, IIa-28, IIa-30 bis IIa-33.

[0270] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i -Wert zwischen 100 nM und 1 μM für SRC: IIa-1, IIa-2, IIa-7, IIa-9, IIa-12, IIa-14, IIa-22, IIa-25, IIa-26, IIa-29, IIa-34 bis IIa-42, IIa-46, IIa-47, IIa-49 bis IIa-52, IIa-56, IIa-57, IIa-59, IIa-61, IIa-62, IIa-66, IIa-67, IIa-69, II-72, IIa-73, IIa-75.

[0271] Die folgenden Verbindungen zeigten einen K_i -Wert zwischen 1 μM und 6 μM für SRC: IIa-13, IIa-20, IIa-44, IIa-45, IIa-48, IIa-54, IIa-55, IIa-63, IIa-65, IIa-68, IIa-70, IIa-71, IIa-74, IIa-77, IIa-78, IIa-81.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel IIa:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon, wobei:

R^X und R^Y mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–7-gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R^X und R^Y gebildeten Ringes unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- R^3 oder L-Z- R^3 , und jeder substituierbare Ringstickstoff des durch R^X und R^Y gebildeten Ringes ist unabhängig voneinander substituiert durch R^4 ;

R^1 T-(Ring D) 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 jeder substituierbare Ringkohlenstoff von Ring D unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- R^5 oder V-Z- R^5 , und jeder substituierbare Ringstickstoff von Ring D ist unabhängig voneinander substituiert durch R^4 ;

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

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

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

R^2 und R^2' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus -R-, -T-W- R^6 , oder R^2 und R^2' sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R^2 und R^2' gebildeten Ringes unabhängig voneinander substituiert ist durch Halo, Oxo, -CN, -NO₂, - R^7 oder -V- R^6 , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch R^2 und R^2' ist unabhängig voneinander substituiert durch R^4 ;

R^3 ausgewählt ist aus -R-, -Halo, -OR-, -C(=O)R-, -CO₂R-, -COCOR-, -COCH₂COR-, -NO₂-, -CN, -S(O)R-, -S(O)₂R-, -SR-, -N(R^4)₂-, -CON(R^7)₂-, -SO₂N(R^7)₂-, -OC(=O)R-, -N(R^7)COR-, -N(R^7)CO₂(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)SO₂N(R^7)₂-, -N(R^4)SO₂R oder -OC(=O)N(R^7)₂;

jedes R unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C_{1-6} -Aliphat, C_{8-10} -Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclylring mit 5–10 Ringatomen;

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

jedes R^5 unabhängig voneinander ausgewählt ist aus -R-, Halo, -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} -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)SO₂N(R^4)₂-, -N(R^4)SO₂R oder -OC(=O)N(R^4)₂;

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)₂SO-, -C(R^6)₂SO₂-, -C(R^6)₂SO₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)-, -C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-, -C(R^6)=NN(R^6)-, -C(R^6)=N-O-, -C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-, -C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)- oder -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)- 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 voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-4} aliphatischen Gruppe, oder zwei R^6 -Gruppen auf dem gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zu-

sammengenommen, um einen 5–6-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und jedes R^7 unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} aliphatischen Gruppe, oder zwei R^7 auf dem gleichen Stickstoff sind mit dem Stickstoff sammengenommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Carbocycl- und Alkyliden-Ketten-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ein oder mehrere Merkmale aufweist, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a) R^X und R^Y sind mit ihren Zwischenatomen sammengenommen, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6-gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R^X und R^Y gebildeten Ringes unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- R^3 oder L-Z- R^3 , und jeder substituierbare Ringstickstoff des durch R^X und R^Y gebildeten Ringes ist unabhängig voneinander substituiert durch R^4 ;
- (b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist;
- (c) Ring D ist ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus einem Aryl- oder Heteroarylring;
- (d) R^2 ist -R oder -T-W- R^6 , und R^2 ist Wasserstoff, oder R^2 und R^2 sind sammengenommen, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden; und
- (e) R^3 ist ausgewählt aus -R, -Halo, -OR, oder -N(R^4)₂.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei:

- (a) R^X und R^Y mit ihren Zwischenatomen sammengenommen sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6-gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten durch R^X und R^Y gebildeten Ringes unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- R^3 oder L-Z- R^3 , und jeder substituierbare Ringstickstoff des durch R^X und R^Y gebildeten Ringes ist unabhängig voneinander substituiert durch R^4 ;
- (b) R^1 T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneneinheit ist;
- (c) Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus einem Aryl- oder Heteroarylring ist;
- (d) R^2 -R oder -T-W- R^6 ist, und R^2 ist Wasserstoff, oder R^2 und R^2 sind sammengenommen, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden; und
- (e) R^3 ausgewählt ist aus -R, -Halo, -OR, oder -N(R^4)₂.

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

- (a) R^X und R^Y sind sammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino- oder Imidazo-Ring zu bilden;
- (b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus einem Aryl- oder Heteroarylring;
- (c) R^2 ist -R, und R^2 ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphat, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring; und
- (d) R^3 ist ausgewählt aus -R, -Halo, -OR oder -N(R^4)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphat oder 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder -N(R^4)₂.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei:

- (a) R^X und R^Y sammengenommen sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino- oder Imidazo-Ring zu bilden;
- (b) R^1 T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus einem Aryl- oder Heteroarylring;
- (c) R^2 -R ist, und R^2 ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphat, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring; und
- (d) R^3 ausgewählt ist aus -R, -Halo, -OR oder -N(R^4)₂, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphat oder 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder -N(R^4)₂.

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

- (a) R^X und R^Y sind sammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino- oder Cyclohexo-Ring zu bilden;
- (b) R^1 ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger Aryl- oder Heteroarylring;

- (c) R^2 ist Wasserstoff oder C_{1-4} -Aliphat, und R^2 ist Wasserstoff;
 (d) R^3 ist ausgewählt aus -R, -OR oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphat, 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder -NH-; und
 (e) Ring D ist substituiert durch bis zu drei Substituenten ausgewählt aus -Halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} aliphatischen Gruppe, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ oder $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphat, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei:

- (a) R^X und R^Y zusammengenommen sind, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino- oder Cyclohexo-Ring zu bilden;
 (b) R^1 T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger Aryl- oder Heteroarylring;
 (c) R^2 Wasserstoff oder C_{1-4} -Aliphat ist, und R^2 ist Wasserstoff;
 (d) R^3 ausgewählt ist aus -R, -OR oder $-N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphat, 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder -NH-; und
 (e) Ring D substituiert ist durch bis zu drei Substituenten ausgewählt aus -Halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, einer gegebenenfalls substituierten C_{1-6} aliphatischen Gruppe, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ oder $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Aliphat, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring.

8. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanyl-quinazolin-4-yl)-amin;
 [2-(4-Chlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2,4-Dichlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Ethylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 {2-[2,4-Bis(trifluormethyl)phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Chlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2,3-Dichlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(3-Chlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(1-Methylimidazol-2-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Hydroxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2,4-Difluorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(3-Methylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Methoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Naphtalenylylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2,6-Dichlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(3,4-Dichlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(Benzimidazol-2-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Aminophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanyl-quinazolin-4-yl)-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 [2-(3-Carboxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphtalen-2-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2,4-difluorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphtalen-2-ylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2,3-dichlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 [2-(3-Chlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(2-Chlorphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-dimethylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 [2-(Benzimidazol-2-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphtalen-1-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;

[2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Methansulfonfylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-methoxy-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Methoxycarbonylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Carboxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-methoxy-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Bromphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(3-Bromphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Isopropansulfonfylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Isobutrylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-propionylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 [2-(4-Cyclopropancarboxylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-8-hydroxyquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-nitroquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(propan-1-sulfonfylamino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-amin;
 [2-(4-Ethylsulfonfylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-hydroxyaminoquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Isobutancarboxylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-aminoquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(2-morpholin-4-yl-acetyl-amino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-amin;
 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-methylsulfonfylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amin;
 [2-(4-Amino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(4-morpholin-4-yl-butrylamino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-amin;
 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-amin;
 [8-Methoxy-2-(4-methylsulfonfylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 {2-[4-(2-Dimethylamino-ethylcarbamoyl)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 {2-[4-(2-Dimethylamino-acetyl-amino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [8-Hydroxy-2-(4-methylsulfonfylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 {2-[4-(3-Dimethylamino-propylcarbamoyl)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 {2-[4-(3-Dimethylamino-propionylamino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-8-methoxy-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-(3-dimethylamino-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxy-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-dimethylamino-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 (2-{4-[2-(tert-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-acetyl-amino]-phenylsulfanyl}-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 {2-[4-(2-Methylamino-acetyl-amino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin;
 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-fluor-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin; und
 (1H-Indazol-3-yl)-(2-phenylsulfanyl-quinazolin-4-yl)-amin.

9. Zusammensetzung, welche eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1–8 sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthält.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, welche ferner einen weiteren therapeutischen Wirkstoff enthält.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei die Zusammensetzung für die Verabreichung an einen Menschen formuliert ist.

12. Verfahren zum Hemmen der Aurora-2-, GSK-3-, CDK-2- oder Src-Aktivität in einer biologischen Probe, welches das in Kontakt bringen der biologischen Probe mit einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1–8 aufweist.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung beim Hemmen der Aurora-2-Aktivität bei einem Patienten.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung bei der Behandlung einer Aurora-2-medierten Erkrankung.
15. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Erkrankung ausgewählt ist aus Dickdarm-, Brust-, Magen- oder Eierstockkrebs.
16. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 14 oder 15, welche ferner einen weiteren therapeutischen Wirkstoff enthält.
17. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 16, wobei der weitere therapeutische Wirkstoff ein chemotherapeutischer Wirkstoff ist.
18. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung beim Hemmen von GSK-3 bei einem Patienten.
19. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung bei der Behandlung einer GSK-3-medierten Erkrankung.
20. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 9, wobei die GSK-3-medierte Erkrankung ausgewählt ist aus Diabetes, Alzheimer, Huntington-Chorea, dem Parkinson-Syndrom, AIDS-assoziiierter Demenz, amyotropher Lateralsklerose (ALS), multipler Sklerose (MS), Schizophrenie, Kardiomyozyt-Hypertrophie, Reperfusion/Ischämie oder Kahlköpfigkeit.
21. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung bei der Verstärkung der Glykogensynthese oder der Verringerung der Blutglukosespiegel bei einem Patienten.
22. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung bei der Hemmung der Herstellung des hyperphosphorylierten Tau-Proteins bei einem Patienten.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung bei der Hemmung der Phosphorylierung von β -Catenin bei einem Patienten.
24. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung beim Hemmen der CDK-2-Aktivität bei einem Patienten.
25. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung bei der Behandlung einer CDK-2-medierten Erkrankung.
26. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung beim Hemmen der Src-Aktivität bei einem Patienten.
27. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder 10 zur Verwendung bei der Behandlung einer Src-medierten Erkrankung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen