

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-518743

(P2004-518743A)

(43) 公表日 平成16年6月24日(2004.6.24)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
A61K 31/506	A 6 1 K 31/506	4 C O 6 5
A61K 31/517	A 6 1 K 31/517	4 C O 8 4
A61K 31/519	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
A61K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 580 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2002-565976 (P2002-565976)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月19日 (2001.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年6月19日 (2003.6.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/049139
 (87) 国際公開番号 W02002/066461
 (87) 国際公開日 平成14年8月29日 (2002.8.29)
 (31) 優先権主張番号 60/257,887
 (32) 優先日 平成12年12月21日 (2000.12.21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/286,949
 (32) 優先日 平成13年4月27日 (2001.4.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

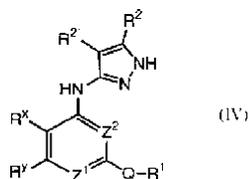
(71) 出願人 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼインヒビターとして有用なピラゾール化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 (IV) の新規ピラゾール化合物を記載する：Z¹ または Z² は窒素であり、Qは -S-、-O-、-N(R⁴)-、-C(R⁶)₂-、1,2-シクロプロパンジイル、1,2-シクロブタンジイル、または1,3-シクロブタンジイルであり、R¹ は、T-D環であり、このD環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択され、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり；R^x および TR^y は、独立して、T-R³ または L-Z-R³ から選択されるか、あるいはR^x およびR^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、0~3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~7員環を形成し；R² およびR^{2'} は、本明細書中で記載の通りである。この化合物は、癌、糖尿病およびアルツハイマー病のような疾患を処置するためのプロテインキナーゼインヒビターとして有用である。

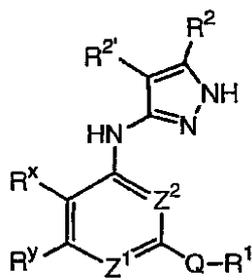


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I V の化合物：

【化 1】



IV

10

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで；

Z^1 は窒素または $C - R^8$ であり、かつ Z^2 は窒素または CH であり、ここで、 Z^1 または Z^2 のうちの 1 つは、窒素であり；

Q は、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{6'})_2-$ 、1, 2 - シクロプロパンジイル、1, 2 - シクロブタンジイル、または 1, 3 - シクロブタンジイルから選択され；

20

R^x および R^y は、 $T - R^3$ 、または $L - Z - R^3$ から独立して選択されるか、または、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T - R^3$ 、または $L - Z - R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

R^1 は、 $T - (D \text{環})$ であり；

D 環は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、D 環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T - R^5$ 、または $V - Z - R^5$ によって置換されており、そして D 環の各置換可能な環窒素は、独立して、 $-R^4$ によって置換されており；

30

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であって、ここで、Q は、 $-CH(R^6)-$ であり、該 C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHCO_2-$ によって必要に応じて置換され；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

40

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

50

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または、 R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合した 5 ~ 8 員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

R^3 は、 $-R$ 、 $-$ 八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)$
 $_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)CO$
 R 、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)$
 $_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)$
 $_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換される基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$
 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)$
 $_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)$
 CO_2 (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C$
 $=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO$
 $_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)$
 $-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C$
 $(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)$
 $_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C$
 $(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)$
 $CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)COO-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$
 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N$
 $(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)COO-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 個の R^6 基は、該窒素原子と一緒にあって 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各 $R^{6'}$ は、独立して、水素または C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ炭素原子上の 2 個の $R^{6'}$ 基は、一緒にあって 3 ~ 6 員の炭素環式環を形成し；

各 R^7 は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 個の R^7 は該窒素と一緒にあって、5 ~ 8 員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

10

20

30

40

50

R^8 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される、化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで、 Q は、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-NH-$ から選択され；そして該化合物は、以下の (a) ~ (e) :

10

(a) R^x は、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であり、かつ R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であり；あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 6 員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されていること；

(b) R^1 は、 $T-(D$ 環) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であること；

20

(c) D 環は、5 ~ 7 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；ならびに、

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であるか；あるいは、 R^2 および $R^{2'}$ は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること；

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、ここで：

30

(a) R^x は、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であり、かつ R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であり；あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 6 員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

(b) R^1 は、 $T-(D$ 環) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であり；

40

(c) D 環は、5 ~ 7 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；そして

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であるか；あるいは、 R^2 および $R^{2'}$ は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する、化合物。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の化合物であって、以下の (a) ~ (d) :

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、

50

水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され；あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

(b) R^1 は、 $T-(D環)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして D 環は、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、 R^2 は水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択されること；ならびに、

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ であること、

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物であって、ここで：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され；あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

(b) R^1 は、 $T-(D環)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして D 環は、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、 R^2 は水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択されること；ならびに、

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ であること、

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 6】

請求項 4 に記載の化合物であって、以下の (a) ~ (e)：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトアミドであり、かつ R^y は、2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t - ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで、該環は

10

20

30

40

50

、 - 八口、 - R、 - OR、 - COR、 - CO₂R、 - CON(R⁴)₂、 - CN、 - O(CH₂)₂₋₄ - N(R⁴)₂、 - O(CH₂)₂₋₄ - R、 - NO₂ - N(R⁴)₂、 - NR⁴ COR、 - NR⁴ SO₂R、または - SO₂N(R⁴)₂ で必要に応じて置換され、ここで、Rは、水素または必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基であること；

(b) R¹は、T - (D環)であり、ここでTは、原子価結合であり、そしてD環は、 - 八口、 - CN、 - NO₂、 - N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族、 - 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される1個または2個の基で必要に応じて置換された5~6員のアリール環またはヘテロアリール環であること；

(c) R²は水素であるか、またはアリール、ヘテロアリール、もしくはC₁₋₆脂肪族基から選択される置換または非置換の基であり、かつR^{2'}は水素であること；

(d) R³は、 - R、 - OR、または - N(R⁴)₂ から選択され、ここでRは、水素、C₁₋₆脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリールから選択され、そしてLは、 - O -、 - S -、または - NH - であること；

(e) D環は、 - 八口、 - CN、 - NO₂、 - N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、 - 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される3個までの置換基によって置換され、ここで、Rは、水素、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択されること、

からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

10

20

30

40

【請求項7】

請求項1に記載の化合物であって、ここで、Qは、 - C(R^{6'})₂ -、1,2-シクロプロパンジイル、1,2-シクロブタンジイル、または1,3-シクロブタンジイルであり；そして該化合物は、以下の(a)~(d)：

(a) R^xは、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁₋₄脂肪族基であり、かつR^yは、T - R³またはL - Z - R³であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、R³は - R、 - N(R⁴)₂、または - ORであり；あるいは、R^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される0~2個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T - R³、またはL - Z - R³によって置換されており、そしてR^xおよびR^yによって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴によって置換されていること；

(b) R¹は、T - (D環)であり、ここでTは、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてここで、該メチレン単位は、必要に応じて - O -、 - NH -、または - S - によって置き換えられること；

(c) D環は、5~7員の単環式または8~10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；

(d) R²は、 - Rまたは - T - W - R⁶であり、かつR^{2'}は、水素であるか；あるいは、R²およびR^{2'}は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること、

からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項8】

請求項7に記載の化合物であって、ここで、

50

(a) R^x は、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であり、かつ R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であり；あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 6 員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

(b) R^1 は、 $T-(D環)$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてここで、該メチレン単位は、必要に応じて $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S-$ によって置き換えられており；

(c) $D環$ は、5 ~ 7 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリーール環またはヘテロアリーール環であり；そして

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、かつ $R^{2'}$ は、水素であるか；あるいは、 R^2 および $R^{2'}$ は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する、化合物。

【請求項 9】

請求項 7 に記載の化合物であって、ここで、 Q は、 $-C(R^{6'})_2-$ または 1, 2 - シクロプロパンジイルであり；そして該化合物は、以下の (a) ~ (d)：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリーールから選択され、あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されていること；

(b) R^1 は、 $T-(D環)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして $D環$ は、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリーール環またはヘテロアリーール環であること；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、かつ $R^{2'}$ は、水素であり、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリーール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択されること；ならびに

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリーールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ であること；

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の化合物であって、ここで：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、 R^3 は $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ であり、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリーールから選択され、あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成された該縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z$

- R³ によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成された該環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換されており；

(b) R¹ は、T - (D環) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして D環は、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；

(c) R² は、- R であり、かつ R^{2'} は、水素であり、ここで、R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択されており；そして

(d) R³ は、- R、- 八口、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択され、ここで R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、- O -、- S -、または - N(R⁴) - である、
化合物。

10

【請求項 11】

請求項 9 に記載の化合物であって、ここで、Q は - CH₂ - であり、該化合物は、以下の (a) ~ (e)：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトアミドであり、かつ R^y は、2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t - ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは、R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで、該環は、- 八口、- R、- OR、- COR、- CO₂R、- CON(R⁴)₂、- CN、- O(CH₂)₂ - 4 - N(R⁴)₂、- O(CH₂)₂ - 4 - R、- NO₂ - N(R⁴)₂、- NR⁴COR、- NR⁴SO₂R、または - SO₂N(R⁴)₂ で必要に応じて置換され、ここで、R は、水素または必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基であること；

20

(b) R¹ は、T - (D環) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして D環は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族、- 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換された 5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であること；

30

(c) R² は水素であるか、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C₁ - 6 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であり、かつ R^{2'} は水素であること；

(d) R³ は、- R、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択され、ここで R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、- O -、- S -、または - NH - であること；ならびに、

(e) D環は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基、- 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 3 個までの置換基によって置換され、ここで、R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択されること、

40

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、
化合物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の化合物であって、ここで、

50

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトアミドであり、かつ R^y は、2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t - ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは、 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで、該環は、- 八口、- R、- OR、- COR、- CO₂R、- CON(R⁴)₂、- CN、- O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、- O(CH₂)₂₋₄-R、- NO₂-N(R⁴)₂、- NR⁴COR、- NR⁴SO₂R、または - SO₂N(R⁴)₂ で必要に応じて置換され、ここで、R は、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基であること；

(b) R^1 は、T - (D環) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして D環は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族、- 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換された 5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であること；

(c) R^2 は水素であるか、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C₁₋₆ 脂肪族基から選択される置換または非置換の基であり、かつ R^2' は水素であること；

(d) R^3 は、- R、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択され、ここで R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、- O -、- S -、または - NH - であること；ならびに、

(e) D環は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、- 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 3 個までの置換基によって置換され、ここで、R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択されること、

からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 に記載のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、組成物。

【請求項 14】

さらなる治療剤をさらに含有する、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

生物学的サンプル中の Aurora - 2 活性または GSK - 3 活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 16】

患者における Aurora - 2 活性を阻害する方法であって、該患者に請求項 13 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 17】

患者における Aurora - 2 活性を阻害する方法であって、該患者に請求項 14 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 18】

Aurora - 2 媒介性疾患を処置する方法であって、このような処置が必要な患者に、

治療有効量の請求項 1 3 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9】

前記疾患が、結腸癌、乳癌、胃癌、または卵巣癌から選択される、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

さらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

患者における G S K - 3 を阻害する方法であって、該患者に請求項 1 3 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。 10

【請求項 2 3】

患者における G S K - 3 活性を阻害する方法であって、該患者に請求項 1 4 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 4】

G S K - 3 媒介性疾患を処置する方法であって、このような処置が必要な患者に、治療有効量の請求項 1 3 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 5】

前記 G S K - 3 媒介性疾患が、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、A I D S 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (A M L)、多発性硬化症 (M S)、精神分裂病、心筋細胞肥大、再灌流 / 虚血、または禿頭症から選択される、請求項 2 4 に記載の方法。 20

【請求項 2 6】

前記 G S K - 3 媒介性疾患が糖尿病である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

グリコゲン合成の増大またはグルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グリコゲン合成を増大させるかまたはグルコースの血中レベルを低下させる方法であって、該患者に治療有効量の請求項 1 3 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 8】

患者における過リン酸化 T a u タンパク質の産生を阻害する方法であって、このような処置が必要な患者に治療有効量の請求項 1 3 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。 30

【請求項 2 9】

- カテニンのリン酸化を阻害する方法であって、このような阻害が必要な患者に治療有効量の請求項 1 3 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2 0 0 0 年 1 2 月 2 1 日出願の米国仮特許出願第 6 0 / 2 5 7 , 8 8 7 号、および 2 0 0 1 年 4 月 2 7 日出願の米国仮特許出願第 6 0 / 2 8 6 , 9 4 9 号に対して優先権を主張し、それらの内容は、本明細書中で参考として援用される。 40

【0 0 0 2】

(発明の分野)

本発明は、医薬品化学の分野にあり、そしてプロテインキナーゼインヒビターである化合物、このような化合物を含む組成物および使用の方法に関する。より詳細には、本発明は、A u r o r a - 2 プロテインキナーゼのインヒビターである化合物に関する。本発明はまた、プロテインキナーゼに関連する疾患、特に、A u r o r a - 2 に関連した疾患 (例えば、癌) を処置する方法に関する。

【0 0 0 3】

(発明の背景)

新規な治療薬剤のための研究が、近年、標的疾患と関連した酵素および他の生体分子の構造のよりよい理解によって、かなり支援されてきている。広範囲の研究の課題とされてきた酵素の1つの重要なクラスは、プロテインキナーゼである。

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内シグナル伝達を媒介する。これは、ヌクレオシド三リン酸からシグナル伝達経路に関連するタンパク質アクセプターへのホスホリル転位をもたらすことによって、シグナル伝達を媒介する。細胞内刺激および他の刺激が種々の細胞応答を細胞内で引き起こす、多くのキナーゼおよび経路が存在する。このような刺激の例としては、環境ストレスシグナルおよび化学ストレスシグナル（例えば、浸透圧性ショック、熱ショック、紫外線照射、細菌性内毒素、 H_2O_2 ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン-1（IL-1）および腫瘍壊死因子（TNF- α ））、および増殖因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、および線維芽細胞増殖因子（FGF））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質の合成の制御および細胞周期の調節に関連する、1種以上の細胞性応答をもたらす得る。

10

【0005】

多くの疾患は、プロテインキナーゼ媒介事象によって引き起こされる異常な細胞応答に関連する。これらの疾患として、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病またはホルモン関連疾患が挙げられる。従って、治療薬剤として有効であるプロテインキナーゼインヒビターを見出すために、医薬品化学における相当な努力がなされてきている。

20

【0006】

Aurora-2は、結腸腫瘍、胸部腫瘍および他の固体腫瘍のようなヒト癌において関連付けられているセリン/トレオニンプロテインキナーゼである。このキナーゼは、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化事象に関与すると考えられる。具体的には、Aurora-2は、有糸分裂の間の染色体の正確な分離を制御する役割を来たし得る。細胞周期の誤調節は、細胞性増殖および他の異常を導き得る。ヒト結腸癌組織において、aurora-2タンパク質は、過剰発現されることが見出されている。Bischoffら、EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacherら、J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimuraら、J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771を参照のこと。

30

【0007】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3（GSK-3）は、別個の遺伝子によって各々コードされるアイソフォームおよびアイソフォームを含む、セリン/トレオニンプロテインキナーゼである[Coghlanら、Chemistry & Biology, 7, 793-803(2000); KimおよびKimmel、Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514(2000)]。GSK-3は、糖尿病、アルツハイマー病、CNS障害（例えば、躁うつ病および神経変性疾患）、および心筋肥大を含む種々の疾患に関連付けられてきた[W099/65897; W000/38675; およびHaqら、J. Cell Biol. (2000) 151, 117]。これらの疾患は、GSK-3が役割を担う特定の細胞シグナル伝達経路の異常な作動によって引き起こされ得るか、またはその異常な作動を生じ得る。GSK-3は、多くの調節性タンパク質の活性をリン酸化および調節することが見出されてきた。これらのタンパク質としては、グリコーゲン合成に必要な律速酵素であるグリコーゲンシンターゼ、微小管結合タンパク質Tau、遺伝子転写因子-catenin、翻訳開始因子eIF2B、ならびにATPクエン酸リアーゼ、axin、熱ショック因子-1、c-Jun、c-Myc、c-Myb、CREB、およびCEPBが挙げられる。これらの様々なタンパク質の標的は、細胞性代謝、増殖、分化および発生の多くの局面において、GSK-3に関係する。

40

【0008】

50

II型糖尿病の処置に関するGSK-3媒介経路において、インスリン誘発性シグナル伝達は、細胞性グルコース摂取およびグリコーゲン合成を導く。この経路に沿って、GSK-3は、インスリン誘発性シグナルの負のレギュレーターである。通常、インスリンの存在は、GSK-3媒介リン酸化の阻害およびグリコーゲン合成の不活化を引き起こす。GSK-3の阻害は、増加したグリコーゲン合成およびグルコース摂取を導く [Kleinら、PNAS、93、8455-9(1996); Crossら、Biochem. J.、303、21-26(1994); Cohen、Biochem. Soc. Trans.、21、555-567(1993); Massillonら、Biochem. J.、299、123-128(1994)]。しかし、インスリン応答が損なわれる糖尿病患者において、グリコーゲン合成およびグルコース摂取は、インスリンの比較的高い血中レベルの存在にも関わらず、増加しない。これは、グルコースの異常に高い血中レベルを導き、心血管疾患、腎臓不全および失明を最終的に生じ得る、急性かつ長期の影響を伴う。このような患者において、GSK-3の正常なインスリン誘発性阻害が生じない。II型糖尿病を有する患者において、GSK-3が過剰発現されることもまた報告されている [W000/38675]。従って、GSK-3の治療的インヒビターは、インスリンに対する応答減損に罹患した糖尿病患者を処置するのに潜在的に有用であると考えられている。

【0009】

GSK-3活性はまた、アルツハイマー病と関連付けられてきている。この疾患は、周知の -アミロイドペプチドおよび細胞内神経細線維もつれの形成によって特徴付けられる。神経細線維もつれは、過剰リン酸化されたTauタンパク質を含み、ここで、Tauは異常部位においてリン酸化される。GSK-3は、細胞モデルおよび動物モデルにおけるこれらの異常部位をリン酸化することが示されている。さらに、GSK-3の阻害は、細胞内でTauの過剰リン酸化を妨げられることが示されてきた [Lovestoneら、Current Biology 4、1077-86(1994); Brownleeら、Neuroreport 8、3251-55(1997)]。従って、GSK-3活性が、神経細線維もつれの発生およびアルツハイマー病の進行を促進し得ると考えられる。

【0010】

GSK-3の別の基質は、GSK-3によるリン酸化後に分解される -カテニンである。 -カテニンのレベルの減少は、分裂病性患者において報告されており、そしてまた、神経細胞死の増加に関連した他の疾患と関連付けられてきた [Zhongら、Nature、395、698-702(1998); Takashimaら、PNAS、90、7789-93(1993); Peiら、J. Neuropathol. Exp.、56、70-78(1997)]。

【0011】

GSK-3の生物学的重要性の結果として、治療的に有効なGSK-3インヒビターに現在関心が向けられる。GSK-3を阻害する低分子が、最近報告されている [W099/65897 (Chiron) および W000/38675 (SmithKline Beecham)]。

【0012】

異常GSK-3活性に関連した上記疾患の多くについて、他のプロテインキナーゼもまた、同じ疾患を処置するために標的にされてきた。しかし、種々のプロテインキナーゼは、しばしば、異なる生物学的経路を通して作用する。例えば、特定のキナゾリン誘導体が、最近、p38キナーゼのインヒビターとして報告されている (Sci osのW000/12497)。本化合物は、増強されたp38-活性および/または増強されたTGF-活性によって特徴付けられる状態を処置するために有用であることが報告されている。p38活性は、広範囲の種々の疾患(糖尿病を含む)に関係付けられている一方で、p38キナーゼは、グリコーゲン合成またはグルコース取り込みを調節するインスリンシグナル伝達経路の構成要素であることは報告されていない。それ故に、GSK-3と異なり、

p 3 8 阻害は、グリコーゲン合成および/またはグルコース取り込みを増強することが予測されなかった。

【0013】

ヒト疾患を処置するために新規な治療薬剤を見出すことが依然として必要とされる。プロテインキナーゼ Aurora - 2 および GSK - 3 は、それぞれ、癌および糖尿病におけるその重要な役割に起因して、新規な治療薬の発見のための特に魅力的な標的である。

【0014】

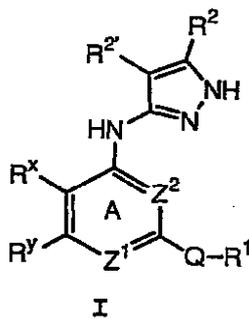
(発明の説明)

現在、本発明の化合物およびその薬学的組成物がプロテインキナーゼインヒビター、特に Aurora - 2 のインヒビターとして有用であることが見出されている。これらの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグは、以下：

10

【0015】

【化2】



20

の一般式を有し、ここで、

Z¹ は、窒素または C - R⁸ であり、そして Z² は、窒素または CH であり、ここで、Z¹ および Z² の少なくとも1つが、窒素であり；

R^x および R^y は、T - R³ または L - Z - R³ から独立して選択されるか、あるいは、R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒に、0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、5 ~ 7 員環を形成し、このヘテロ原子は、酸素、硫黄または窒素から選択され、ここで、R^x および R^y によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、オキソ、T - R³ または L - Z - R³ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成されたこの環の各々の置換可能な環窒素は、R⁴ によって独立して置換され；

30

Q は、- N (R⁴) -、- O -、- S -、- C (R⁶)₂ -、1, 2 - シクロプロパンジイル、1, 2 - シクロブタンジイル、または 1, 3 - シクロブタンジイルであり；

R¹ は、T - (環 D) であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、上記ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の各々の置換可能な環炭素は、オキソ、T - R⁵ または V - Z - R⁵ によって独立して置換され、環 D の各々の置換可能な環窒素は、- R⁴ によって独立して置換され；

40

T は、原子価結合または C₁ - 4 アルキリデン鎖であり、ここで、Q が、- C (R⁶)₂ - である場合、この C₁ - 4 アルキリデン鎖のメチレン単位は、- O -、- S -、- N (R⁴) -、- CO -、- CONH -、- NHCO -、- SO₂ -、- SO₂ NH -、- NHSO₂ -、- CO₂ -、- OC(O) -、- OC(O)NH -、または - NHCO₂ - により必要に応じて置換され；

Z は、C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

50

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒にあって、0～3個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、5～8員環を形成し、このヘテロ原子は、酸素、硫黄または窒素から選択され、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって独立して置換され、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環の置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COC$
 H_2COR 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)CO$
 R 、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換される基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択され；

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

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

10

20

30

40

50

) -、または - CON (R⁶) - であり；

各 R⁶ は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された C₁ -₄ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素原子上の 2 個の R⁶ 基は、この窒素原子と一緒に 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し得；

各 R⁶ は、独立して、水素もしくは C₁ -₄ 脂肪族基から選択されるか、または同じ炭素原子上の 2 個の R⁶ は、一緒に 3 ~ 6 員の炭素環式環を形成し；

各 R⁷ は、独立して、水素もしくは必要に応じて置換された C₁ -₆ 脂肪族基から選択されるか、または同じ窒素上の 2 個の R⁷ は、この窒素と一緒に 5 ~ 8 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリアル環を形成し；そして

R⁸ は、- R、ハロ、- OR、- C (= O) R、- CO₂ R、- COCOR、- NO₂、
- CN、- S (O) R、- SO₂ R、- SR、- N (R⁴)₂、- CON (R⁴)₂、-
SO₂ N (R⁴)₂、- OC (= O) R、- N (R⁴) COR、- N (R⁴) CO₂ (必
要に応じて置換された C₁ -₆ 脂肪族)、- N (R⁴) N (R⁴)₂、- C = NN (R⁴
)₂、- C = N - OR、- N (R⁴) CON (R⁴)₂、- N (R⁴) SO₂ N (R⁴)
2、- N (R⁴) SO₂ R、または - OC (= O) N (R⁴)₂ から選択される。 10

【 0 0 1 6 】

本明細書中で使用される場合、以下の定義が、他に指示されない限り、適用される。句「必要に応じて置換された」は、句「置換または非置換の」または用語「(非)置換の」と交換可能に使用される。他に指示されない限り、必要に応じて置換された基は、基の各置換可能な位置に置換基を有し得、各置換は、他の置換と独立する。 20

【 0 0 1 7 】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」とは、直鎖、分枝鎖または環式の C₁ ~ C₁₂ 炭化水素を意味し、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の 1 以上の単位を含むが、芳香族ではない。例えば、適切な脂肪族基としては、置換または非置換の直鎖、分枝鎖または環式のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびそれらのハイブリッド (例えば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニル)が挙げられる。単独でかまたはより大きな部分の一部として使用される、用語「アルキル」、「アルコキシ」、「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシアルキル」、および「アルコキシカルボニル」は、1 から 12 個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独でかまたは大きな部分の一部として使用される、用語「アルケニル」および「アルキニル」は、2 ~ 12 個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖の両方を含む。単独でかまたはより大きな部分の一部として使用される、用語「シクロアルキル」は、環式 C₃ ~ C₁₂ 炭化水素を含み、これは、完全に飽和であるか、または不飽和の 1 以上の単位を含むが、芳香族ではない。 30

【 0 0 1 8 】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、場合によって、1 個以上のハロゲン原子で置換された、アルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br、または I を意味する。

【 0 0 1 9 】

用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素または硫黄を意味し、窒素および硫黄の任意の酸化された形態および任意の塩基性窒素の 4 級化形態を含む。用語「窒素」はまた、複素環式環の置換可能な窒素を含む。例として、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する飽和または部分的に不飽和の環において、窒素は、N (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリルの場合)、NH (ピロリジニルの場合)または NR⁺ (N 置換したピロリジニルの場合)であり得る。 40

【 0 0 2 0 】

本明細書中で使用される場合、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」は、3 ~ 14 員を有する、脂肪族環系を意味する。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」とはまた、飽和または部分的に不飽和のいずれに拘わらず、必要に応じて置換される環をもいう。用語「炭素環」 50

、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、デカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチルにおけるような、1種以上の芳香族環または非芳香族環に縮合されている脂肪族環を含み、ラジカルまたは結合点は、脂肪族環上にある。

【0021】

単独でか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」におけるようなより大きな部分の一部として使用される、用語「アリール」とは、5～14員を有する芳香族環基（例えば、フェニル、ベンジル、フェネチル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシル）をいう。用語「アリール」とはまた、必要に応じて置換される環をもいう。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。「アリール」はまた、縮合された多環式の芳香族環系を含み、ここで、芳香族環は、1個以上の環に縮合される。例として、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントラシルおよび2-アントラシルが挙げられる。本明細書中で使用されるように、用語「アリール」の範囲内にはまた、芳香族環が1個以上の非芳香族環に縮合されている基（例えば、インダニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは結合点は、芳香族環上にある。

10

【0022】

本明細書中に使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」には、5～14員、好ましくは、5～10員を有する非芳香族環系が含まれ、ここで、1個以上の環炭素、好ましくは1～4個の環炭素が、各々、N、OまたはSのようなヘテロ原子によって置換されている。複素環式環の例として、3-1H-ベンズイミダゾール-2-オン、(1-置換)-2-オキソ-ベンズイミダゾール-3-イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、[1,3]-ジオキサニル、[1,3]-ジチオラニル、[1,3]-ジオキサニル、2-テトラヒドロチオフェニル、3-テトラヒドロチオフェニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、4-モルホリニル、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、4-チオモルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、4-チアゾリジニル、ジアゾロニル、N-置換ジアゾロニル、1-フタルイミジニル、ベンズオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンズオキサニル、ベンゾチオラニル、およびベンゾチアニルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」の範囲内にはまた、非芳香族ヘテロ原子含有環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に縮合されている基（例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは結合点は、非芳香族ヘテロ原子含有環上である。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」とはまた、飽和または部分的に不飽和のいずれに拘わらず、必要に応じて置換される環をもいう。

20

30

【0023】

単独でか、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるような大きな部分の一部として使用される、用語「ヘテロアリール」とは、5～14員を有する、複素環式芳香族環基をいう。ヘテロアリール環の例としては、2-フラニル、3-フラニル、3-フラザニル、N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-オキサジアゾリル、5-オキサジアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-ピラゾリル、2-ピラゾリル、3-ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、3-ピリダジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、5-テトラゾリル、2-トリアゾリル、5-トリアゾリル、2-チエニル、3-チエニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ

40

50

オキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、アクリジニル、またはベンゾイソキサゾリルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリアル」の範囲内にはまた、複素芳香族環が1個以上の芳香族または非芳香族環に縮合されている基が含まれ、ここで、ラジカルまたは結合点は、複素芳香族環上にある。例としては、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[3,4-d]ピリミジニルが挙げられる。用語「ヘテロアリアル」とはまた、必要に応じて置換される環をもいう。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。

【0024】

アリアル（アラルキル、アラルコキシ、アリアルオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリアル（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリアルアルコキシなどを含む）基は、1個以上の置換基を含み得る。アリアル、ヘテロアリアル、アラルキルまたはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基の例としては、ハロゲン、 $-R^{\circ}$ 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-SR^{\circ}$ 、1,2-メチレン-ジオキシ、1,2-エチレンジオキシ、保護されたOH（例えば、アシルオキシ）、フェニル（Ph）、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2(Ph)$ 、 $-CH_2CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2CH_2(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ 、 $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^{\circ})_2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$ が挙げられ、ここで、 R° は、水素、置換または非置換の脂肪族基、非置換のヘテロアリアルまたは複素環式環、フェニル（Ph）、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、または置換された $-CH_2(Ph)$ から独立して選択され；yは0~6であり；Vはリンカー基である。 R° の脂肪族基またはフェニル環の置換基の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

【0025】

脂肪族基または非芳香族複素環式環は、1個以上の置換基を含み得る。脂肪族基または非芳香族複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基の例としては、アリアルまたはヘテロアリアル基の不飽和炭素について上に列挙した置換基および以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=N-$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ （アルキル）、 $=NNHSO_2$ （アルキル）、または $=NR^*$ が挙げられ、ここで、各 R^* は、独立して、水素、非置換の脂肪族基または置換の脂肪族基から選択される。脂肪族基上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

【0026】

非芳香族複素環式環の窒素上の適切な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、および $-NR^+SO_2R^+$ が挙げられ、ここで、各 R^+ は、水素、脂肪族基、

置換脂肪族基、フェニル (Ph)、置換 Ph、-O(Ph)、置換-O(Ph)、CH₂(Ph)、置換CH₂(Ph)、または非置換ヘテロアリアル環もしくは非置換複素環式環から独立して選択される。脂肪族基またはフェニル基上の置換基の例としては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが、挙げられる。

【0027】

用語「リンカー基」または「リンカー」は、1つの化合物のうちの2つの部分を連結する有機部分を意味する。リンカーは、代表的には、原子(例えば、酸素または硫黄)、単位(例えば、-NH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH-)、または原子鎖(例えば、アルキルジエン鎖)から構成される。リンカーの分子量は、代表的には、約14~200の範囲にあり、好ましくは、14~96の範囲にあり、約6原子までの長さである。リンカーの例としては、必要に応じて置換される、飽和または不飽和のC₁₋₆アルキルジエン鎖が挙げられ、この鎖の1つまたは2つの飽和炭素は、必要に応じて、-C(O)-、-C(O)C(O)-、-CONH-、-CONHNH-、-CO₂-、-OC(O)-、-NHCO₂-、-O-、-NHCONH-、-OC(O)NH-、-NHNH-、-NHCO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-SO₂NH-、または-NHSO₂-により置換される。

10

20

【0028】

用語「アルキルジエン鎖」とは、必要に応じて置換された、直鎖または分枝鎖の、炭素鎖を指し、この炭素鎖は、完全に飽和され得るかまたは1つ以上の不飽和単位を有する。必要に応じた置換基は、脂肪族基について上記した通りである。

【0029】

置換基または可変基(variable)の組み合わせは、そのような組み合わせが、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物を生じる場合にのみ、許容される。安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学反応条件の非存在下で温度40以下にて少なくとも1週間維持された場合に、その化学構造が実質的には変化しない化合物である。

30

【0030】

他のように述べられない限り、本明細書中に示される構造はまた、その構造のすべての立体化学形態(すなわち、各不斉中心に関するR配置およびS配置)を含むことも意味する。従って、本発明の化合物の単一立体化学異性体、ならびに鏡像異性体とジアステレオ異性体との混合物は、本発明の範囲内にある。他のように示さない限り、本明細書中に示される構造はまた、1つ以上の同位体的に濃縮された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、ジウテリウムまたはトリチウムによる水素の置換または¹³C濃縮炭素もしくは¹⁴C濃縮炭素による炭素の置換以外は、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

【0031】

式Iの化合物またはその塩は、組成物へと処方され得る。好ましい実施形態において、その組成物は、薬学的組成物である。1つの実施形態において、その組成物は、生物学的サンプル中または患者においてプロテインキナーゼ(特にAurora-2)を阻害するに有効な量のプロテインキナーゼインヒビターを含む。本発明の化合物およびその薬学的組成物は、患者への投与のために処方され得、これらは、Aurora-2媒介性状態を処置または予防するに有効な量のプロテインキナーゼインヒビターと、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む。

40

【0032】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いて、Aurora-2媒介性疾患を処置または予防するための方法に関し、この方法は、そのような処置が必要な患者

50

に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0033】

用語「Aurora - 2 媒介性疾患」または「Aurora - 2 媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、Aurora が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「Aurora - 2 媒介性疾患」または「Aurora - 2 媒介性状態」はまた、Aurora - 2 インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態を意味する。このような状態としては、結腸癌、乳癌、胃癌、および卵巣癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルにおいて Aurora - 2 活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式 I の Aurora - 2 インヒビターまたはその組成物と接触させる工程を包含する。

10

【0035】

本発明の別の局面は、患者において Aurora - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式 I の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0036】

本発明の別の局面は、GSK - 3 インヒビターを用いて GSK - 3 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、そのような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

【0037】

用語「GSK - 3 媒介性疾患」または「GSK - 3 媒介性状態」とは、本明細書中で使用される場合、GSK - 3 が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。そのような疾患または状態としては、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (A M L)、多発性硬化症 (M S)、精神分裂病、心筋細胞 (c a r d i o m y c e t e) 肥大、再灌流 / 虚血、および禿頭症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

本発明の 1 つの局面は、グリコーゲン合成の増強および / または血液グルコースレベルの低下が必要な患者における、グリコーゲン合成の増強および / または血液グルコースレベルの低下の方法に関し、この方法は、その患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、過剰リン酸化 Tau タンパク質の生成を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させる際に有用である。別の方法は、 α -カテシンのリン酸化を阻害することに関し、これは、精神分裂病を処置するために有用である。

30

【0039】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルにおける GSK - 3 活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式 I の GSK - 3 インヒビターと接触させる工程を包含する。

【0040】

本発明の別の局面は、患者における GSK - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I の化合物またはこの化合物を含む組成物を、この患者に投与する工程を包含する。

40

【0041】

本発明の別の局面は、CDK - 2 インヒビターを用いて CDK - 2 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0042】

用語「CDK - 2 媒介性疾患」または「CDK - 2 媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、CDK - 2 が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「CDK - 2 媒介性疾患」または「CDK - 2 媒介性状態」はまた、CDK

50

- 2 インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。このような状態としては、癌、アルツハイマー病、再狭窄、新脈管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、HIV、ヘルペス、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、慢性関節リウマチ）が挙げられるが、これらに限定されない。Fischer, P. M. および Lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. および Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. および Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000) を参照のこと。

10

【0043】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者におけるCDK-2活性を阻害することに関し、この方法は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物を、その患者に投与する工程を包含する。

【0044】

本発明の別の局面は、ERK-2インヒビターを用いてERK-2媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、そのような処置が必要な患者に、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0045】

用語「ERK媒介性疾患」または「ERK媒介性状態」とは、本明細書中で使用される場合、ERKが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「ERK-2媒介性疾患」または「ERK-2媒介性状態」はまた、ERK-2インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。このような状態としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：癌、発作、糖尿病、肝腫、心血管疾患（心臓肥大を含む）、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー障害（喘息を含む）、炎症、神経学的障害およびホルモン関連疾患。用語「癌」は、以下の癌を含むが、これらに限定されない：乳癌、卵巣癌、頸部癌、前立腺癌、精巣癌、尿生殖器管癌、食道癌、咽喉癌、神経膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮腫、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、膵臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞状癌、未分化細胞癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆管癌、腎臓癌、骨髄性障害、リンパ障害、ホジキン細胞癌、毛様細胞癌、口腔前庭および咽頭の癌（口腔癌）、口唇癌、舌癌、口の癌、咽喉癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳および中枢神経系の癌、ならびに白血病。種々の疾患におけるERK-2プロテインキナーゼおよびその関連が、記載されている [Bokemeyerら、1996、*Kidney Int.* 49, 1187; Andersonら、1990、*Nature* 343, 651; Crewsら、1992、*Science* 258, 478; Bjorbaekら、1995、*J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouseら、1994、*Cell* 78, 1027; Raingeaudら、1996、*Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaudら、1996; Chenら、1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliverら、1995、*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodieら、1993、*Science* 260, 1658; FreyおよびMulder、1997、*Cancer Res.* 57, 628; Sivaramanら、1997、*J. Clin. Invest.* 99, 1478; Wheelchelら、1997、*Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589]。

20

30

40

【0046】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者におけるERK-2活性を阻害することに関し、この方法は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物をその患者に投与す

50

る工程を包含する。

【0047】

本発明の別の局面は、AKTインヒビターを用いてAKT媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0048】

用語「AKT媒介性疾患」または「AKT媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、AKTが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「AKT媒介性疾患」または「AKT媒介性状態」はまた、AKTインヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。AKT媒介性疾患またはAKT媒介性状態としては、増殖障害、癌、および神経変性障害が挙げられるが、これらに限定されない。AKT(プロテインキナーゼBとしても公知)と種々の疾患との関連は、記載されている[Khwaja A., Nature, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y.ら、Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N.ら、The Journal of Neuroscience, 20 2000]。

10

【0049】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者においてAKT活性を阻害することに関し、この方法は、式Iの化合物またはその化合物を含む組成物をこの患者に投与する工程を包含する。

【0050】

本発明の別の局面は、Srcインヒビターを用いてSrc媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式Iの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

【0051】

用語「Src媒介性疾患」または「Src媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、Srcが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害状態を意味する。用語「Src媒介性疾患」または「Src媒介性状態」はまた、Srcインヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。このような状態としては、高カルシウム血症、骨粗鬆症、変形性関節症、癌、骨転移の症状処置、およびパジェット病が挙げられ、これらに限定されない。種々の疾患におけるSrcプロテインキナーゼおよびその関連が、記載されている[Soriano, Cell, 69, 551(1992); Sorianoら、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)]。

30

40

【0052】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者においてSrc活性を阻害することに関し、この方法は、式Iの化合物またはその化合物を含む組成物をこの患者に投与する工程を包含する。

【0053】

本発明の別の局面は、Lckインヒビターを用いてLck媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式Iの化

50

合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0054】

用語「L c k 媒介性疾患」または「L c k 媒介性状態」は、本明細書中で使用される場合、L c k が役割を果たすことが公知である任意の疾患状態または他の有害状態を意味する。用語「L c k 媒介性疾患」または「L c k 媒介性状態」はまた、L c k インヒビターを用いる処置により軽減される疾患または状態も意味する。L c k 媒介性疾患またはL c k 媒介性状態としては、自己免疫疾患（例えば、移植片拒絶）、アレルギー、慢性関節リウマチ、および白血病が挙げられるが、これらに限定されない。L c k と種々の疾患との関連が、記載されている [M o l i n a ら、N a t u r e , 3 5 7 , 1 6 1 (1 9 9 2)]。

【0055】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは患者におけるL c k 活性を阻害することに関し、この方法は、式Iの化合物またはこの化合物を含む組成物をその患者に投与する工程を包含する。

【0056】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」とは、本発明の化合物と一緒に患者に投与され得、かつ本発明の化合物の薬学的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルを指す。

【0057】

用語「患者」とは、ヒト被験体および脊椎動物被験体を包含する。

【0058】

用語「生物学的サンプル」は、本明細書中で使用される場合、細胞培養物または細胞抽出物；インビトロアッセイに適する酵素調製物；哺乳動物またはその抽出物から得た生検物質；ならびに血液、唾液、子宮、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液、またはそれらの抽出物を包含するが、これらに限定されない。

【0059】

プロテインキナーゼ（例えば、A u r o r a - 2 およびG S K - 3）を阻害するに有効な量は、インヒビターの非存在下でのその酵素の活性と比較した場合に、そのキナーゼ活性の測定可能な阻害を生じる量である。任意の方法（例えば、下記の生物学的試験例）が、阻害を測定するために使用され得る。

【0060】

これらの薬学的組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリアは、当該分野において一般的に公知である。これらとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

本発明の組成物は、経口投与、非経口投与、吸入スプレー、局所投与、直腸投与、鼻投与、頬投与、膺投与、または移植レザバによって、投与され得る。用語「非経口」とは、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内注射、肝臓内、病変内、および頭蓋内の、注射または注入技術を包含する。好ましくは、この組成物は、経口投与、腹腔内投与、または静脈内投与される。

【0062】

本発明の組成物の滅菌した注射可能形態は、水性または油性の、懸濁物であり得る。これらの懸濁物はまた、適切な分散剤または湿潤剤、および懸濁剤を使用して、当該分野で公知の技術に従って処方され得る。この滅菌した注射可能な調製物は、非経口的に受容可能

10

20

30

40

50

な非毒性の希釈剤または溶媒中にある、滅菌した注射可能な溶液または懸濁物（例えば、1, 3 - ブタノール中の溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌した不揮発性油が、溶媒または懸濁媒質として従来使用される。このために、刺激性の低い任意の不揮発性油（合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む）が、使用され得る。脂肪酸（例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体）が、この調製物または注射可能物質中で有用であり、同様に、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはヒマシ油（特に、そのポリオキシエチル化形態））も、有用である。これらの油溶液または油懸濁物はまた、長鎖アルコール希釈剤または長鎖アルコール分散剤（例えば、カルボキシメチルセルロース）または薬学的に受容可能な投薬形態（エマルジョンおよび懸濁物を含む）の処方において一般的に使用される同様の分散剤も含み得る。他の一般的に使用される界面活性剤（例えば、Tween、Span、および薬学的に受容可能な固体、液体、もしくは他の投薬形態の製造において一般的に使用される他の乳化剤もしくはパイオアベイラビリティ増強剤）もまた、処方目的のために使用され得る。

10

【0063】

本発明の薬学的組成物は、経口的に受容可能な任意の投薬形態（カプセル、錠剤、水性懸濁物または水溶液を含むが、これらに限定されない）で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）もまた、代表的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁物が経口使用のために必要とされる場合、その活性成分は、乳化剤および懸濁剤と合わされる。所望される場合、特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤もまた、添加され得る。

20

【0064】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のために坐剤形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体である適切な非刺激性賦形剤とその薬剤とを混合することによって、調製され得、従って、直腸で融解してその薬物を放出する。このような物質としては、ココアバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0065】

本発明の薬学的組成物はまた、特に、処置標的が、局所適用により容易に接近可能な領域または器官を含む場合（眼の疾患、皮膚の疾患、または腸管下部の疾患）に、局所投与され得る。適切な局所処方物は、これらの領域または器官の各々のために容易に調製される。

【0066】

腸管下部のための局所適用は、直腸坐剤処方物（上記を参照のこと）または適切な浣腸処方物の状態で、もたらされ得る。局所的経皮パッチもまた、使用され得る。

【0067】

局所適用のために、この薬学的組成物は、1つ以上のキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む、適切な軟膏中で処方され得る。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、鉱物油、流動パラフィン、白色鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含む、適切なローションまたはクリームの状態で処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルろう、セテアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0068】

眼への使用のために、この薬学的組成物は、滅菌した等張性のpH調整生理食塩水中の微粉化懸濁物としてか、または好ましくは、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム）を含

50

むかもしくは含まない、滅菌した等張性の pH 調整生理食塩水中の溶液として、処方され得る。あるいは、眼への使用のために、この薬学的組成物は、軟膏（例えば、ペトロラタム）中で処方され得る。

【0069】

本発明の薬学的組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によっても、投与され得る。このような組成物は、薬学処方物の分野で周知の技術に従って調製され、そしてベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤と使用して、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【0070】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグもまた、上記の疾患または障害を処置または予防するための組成物において使用され得る。

10

【0071】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」とは、本発明の化合物の投与の際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残渣を、直接的または間接的のいずれかで提供することができる、本発明の化合物の任意の薬学的に受容可能な塩、エステル、エステル塩、または他の誘導体を意味する。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、本発明の化合物が（例えば、経口投与化合物を血液中により容易に吸収可能にすることによって）患者に投与される場合に本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増加するものであるか、あるいは親種に対して生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を増強させるものである。

20

【0072】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なプロドラッグとしては、本発明の化合物の以下のエステル誘導体、アミノ酸エステル誘導体、リン酸エステル誘導体、金属塩誘導体、スルホン酸塩誘導体、カルバメート誘導体、およびアミド誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、薬学的に受容可能な、無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基から誘導されたものが、挙げられる。適切な酸塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、シウノウ酸塩、カンファースルホネート（*camphorsulfonate*）、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンズルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンズルホン酸塩、2-ナフタレンズルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモン酸塩（*palmoate*）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。他の酸（例えば、シュウ酸）は、それ自体は薬学的に受容可能ではないが、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の調製において、使用され得る。

30

40

【0074】

適切な塩基由来の塩としては、以下が挙げられる：アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、アンモニウム塩および N^+ (C_{1-4} アルキル)₄ 塩。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。水溶性もしくは油溶性の生成物または水もしくは油に分散可能な生成物は、このような四級化によって得られ得る。

【0075】

50

単回投薬形態を産生するためにキャリア材料と組合わされ得るプロテインキナーゼインヒビターの量は、処置される患者および特定の投与形態に依存して変化する。好ましくは、組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の間のインヒビターの投薬量がこれらの組成物を受ける患者に投与され得るように処方されるべきである。

【0076】

任意の特定の患者に対する特定の投薬量および処置レジメンが種々の要因（使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的健康状態（general health）、性別、食餌、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、および処置医の判断、および処置される特定の疾患の重篤度を含む）に依存することもまた、理解すべきである。インヒビターの量もまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

10

【0077】

処置または予防されるべき、特定のプロテインキナーゼ媒介状態に依存して、その状態を処置または予防するために通常投与されるさらなる治療剤が、本発明のインヒビターとともに投与され得る。例えば、癌の処置において、他の化学療法剤または他の抗増殖剤は、癌を処置するために本発明の化合物と組合わされ得る。これらの薬剤としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン（topotecan）、タキソール、インターフェロンおよび白金誘導体。

【0078】

薬剤の他の例について、本発明のインヒビターはまた、以下に挙げられるがこれらに限定されないものと組合わされ得る：糖尿病を処理するための薬剤（例えば、注入可能な形態または吸入形態でのインスリンまたはインスリンアナログ、グリタゾン（glitazone）、 α -グリコシダーゼインヒビター、ピグアナイド、インスリン感作物質、およびスルホニル尿素）；抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド、TNFブロッカー、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン）；免疫調節剤および免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノレートモフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネルブロッカー、リルゾール（riluzole）、および抗パーキンソン症候群薬剤）；心血管疾患を処置するための薬剤（例えば、 β -ブロッカー、ACEインヒビター、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャンネルブロッカー、およびスタチン（statin））；肝疾患を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤）；血液障害を処置するための薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、および増殖因子）；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤（例えば、 γ -グロブリン）。

20

30

【0079】

これらのさらなる薬剤は、複数回投与レジメンの一部として、プロテインキナーゼインヒビター含有組成物とは別々に投与され得る。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中で本発明のプロテインキナーゼインヒビターとともに混合された、単回投与形態の一部であり得る。

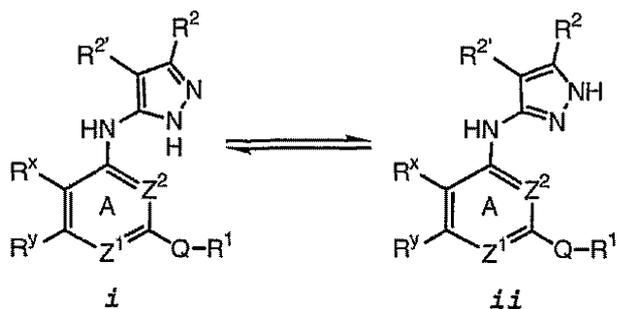
40

【0080】

本発明の化合物は、以下に示した互変異性体*i*および互変異性体*ii*のように、代替的な互変異性形態で存在し得る。他で示されない限り、いずれかの互変異性体の表示は、他方を含むことを意味する。

【0081】

【化3】

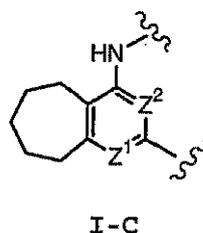
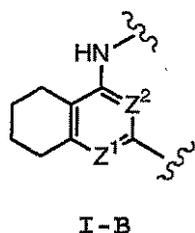
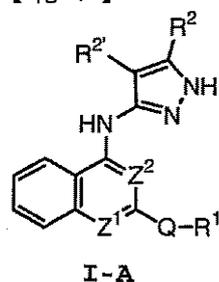


R^x および R^y は一緒になって、縮合環を形成して、環 A を含む二環式環系を提供し得る。好ましい R^x / R^y 環としては、0 ~ 2 のヘテロ原子を有する不飽和または部分的に不飽和な 5 員環、6 員環または 7 員環が挙げられ、ここで、この R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。環 A を含む二環式環系の例を、化合物 I - A ~ I - B B として以下に示し、ここで、 Z^1 は窒素または C (R^8) であり、そして Z^2 は窒素または C (H) である。

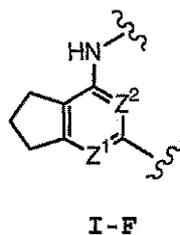
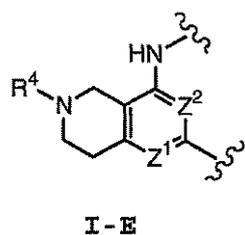
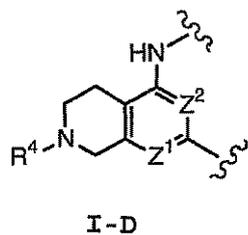
10

【 0 0 8 2 】

【 化 4 】

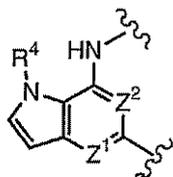


20

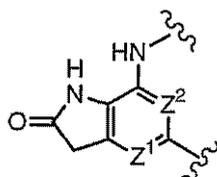


30

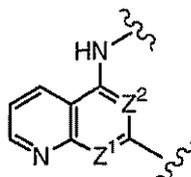
(化4の続き)



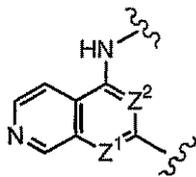
I-G



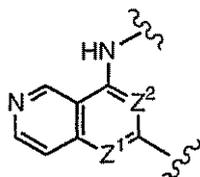
I-H



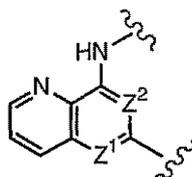
I-I



I-J

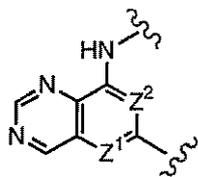


I-K

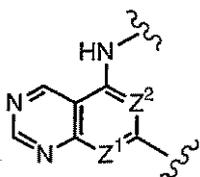


I-L

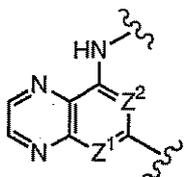
10



I-M

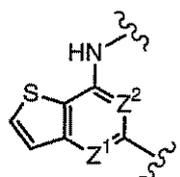


I-N

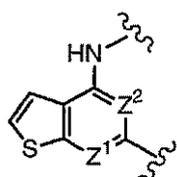


I-O

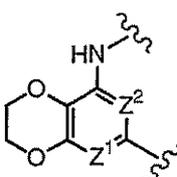
20



I-P

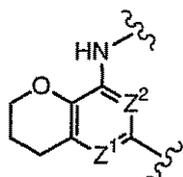


I-Q

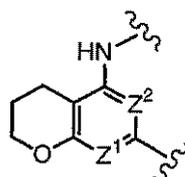


I-R

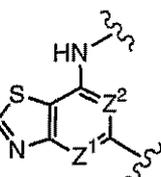
30



I-S

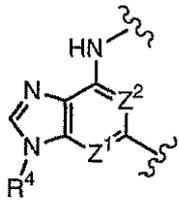


I-T

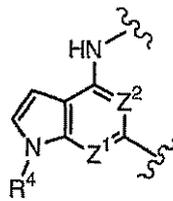


I-U

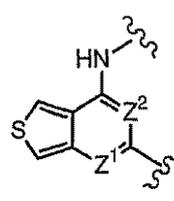
(化4の続き)



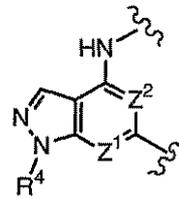
I-V



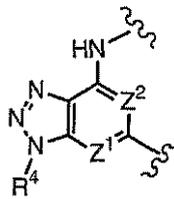
I-W



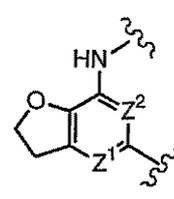
I-X



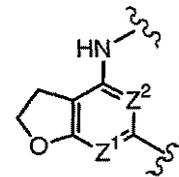
I-Y



I-Z



I-AA



I-BB

好ましい二環式環 A 系としては、I - A、I - B、I - C、I - D、I - E、I - F、I - I、I - J、I - K、I - P、I - Q、I - V および I - U が挙げられ、より好ましくは、I - A、I - B、I - D、I - E、I - J、I - P および I - V が挙げられ、そして最も好ましくは、I - A、I - B、I - D、I - E および I - J が挙げられる。

【0083】

単環式環 A 系において、存在する場合、好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノ基もしくはジアルキルアミノ基、アセトアミド基、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピルまたはイソプロピル）が挙げられる。存在する場合、好ましい R^y 基としては、 $T - R^3$ または $L - Z - R^3$ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ または $-N(R^4)-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基としては、5員～6員のヘテロアリアル環またはヘテロシクリル環（例えば、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニル）； C_{1-6} 脂肪族（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは *t*-ブチル）；アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）；アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）；アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）；アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）；アセトアミド；および必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換されたフェニル）が挙げられる。

【0084】

二環式環 A 系において、 R^x および R^y が一緒になった場合に形成される環は、置換されていても、置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、以下が挙げられる：

【0085】

【化4A】

10

20

30

40

-R, ハロ,

-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂,

-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN,

-S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂,

-OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換された C₁₋₆

脂肪族), -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, または

-OC(=O)N(R⁴)₂, ここで R および R⁴ は上記で定義されたとおりである。

好ましい R^x/R^y 環置換基としては、-ハロ, -R, -OR,

-COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R,

-NO₂ -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで R は、

水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基である。

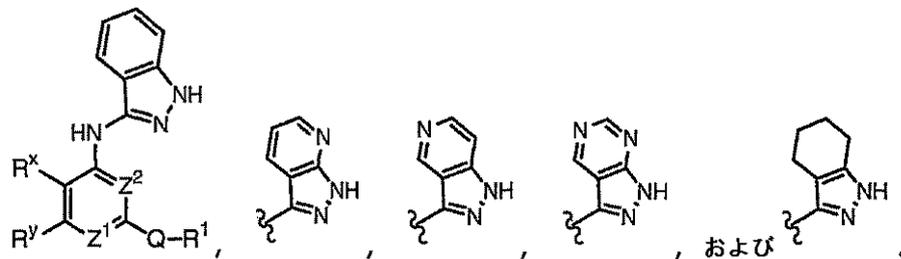
10

R² および R^{2'} は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供し得る。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員炭素環式環が挙げられ、ここでこの縮合環は、必要に応じて置換されている。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式 I の化合物で例示される：

20

【0086】

【化5】



30

R² / R^{2'} 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の 1 以上が挙げられる： -ハロ、-N(R⁴)₂、-C₁₋₃ アルキル、-C₁₋₃ ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₃ アルキル)、-CO₂(C₁₋₃ アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₃ アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₃ アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₃ アルキル)、-C(O)NH₂、および -CO(C₁₋₃ アルキル)。ここで (C₁₋₃ アルキル) は、最も好ましくは、メチルである。

【0087】

ピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R² 基としては、水素、C₁₋₄ 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換されていないフェニル、置換されたフェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルまたはジアルキルアミノカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノカルボニル、および (N-ヘテロシクリル) カルボニルが挙げられる。このような好ましい R² 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、t-ブチル、シクロペンチル、フェニル、CO₂H、CO₂CH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph、CH₂CH₂CH₂NH₂、CH₂CH₂CH₂NHCOC(CH₃)₃、CONHCH(CH₃)₂、CONHCH₂CH=CH₂、CONHCH₂CH₂OCH₃、CONHCH₂Ph、CONH(シクロヘキシル)、CON(Et)₂、CON(CH₃)CH₂Ph、CONH(n-C₃H₇)、CON(Et)CH₂CH₂CH₃、CONHCH₂CH(CH₃)₂、CON(n-C₃H₇

40

50

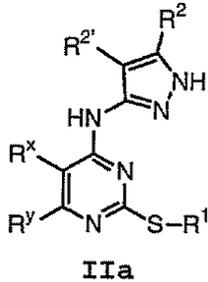
)₂、CO(3-メトキシメチルピロリジン-1-イル)、CONH(3-トリル)、CONH(4-トリル)、CONHCH₃、CO(モルホリン-1-イル)、CO(4-メチルピペラジン-1-イル)、CONHCH₂CH₂OH、CONH₂、およびCO(ピペリジン-1-イル)が挙げられる。好ましいR^{2'}基は、水素である。

【0088】

Aurora-2媒介性疾患を処置するために特に有用な実施形態は、式IIaの化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関する：

【0089】

【化6】



10

ここで；

R^x および R^y は、それらの間に存在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の5~7員の縮合環を形成する。ここでR^x および R^y により形成された上記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³ またはL-Z-R³ によって独立して置換されており、そしてR^x および R^y によって形成された上記環の各置換可能な環窒素は、R⁴ により独立して置換され；

20

R¹ は、T-(環D)であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、該ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される、1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各々の置換可能な環炭素は、オキソまたはT-R⁵ またはV-Z-R⁵ によって独立して置換されており、そして環Dの各置換可能な環窒素は、-R⁴ によ

30

Tは、原子価結合またはC₁₋₄アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁₋₄アルキリデン鎖であり；

Lは、-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)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

40

R² および R^{2'} は、-R、-T-W-R⁶ から独立して選択されるか、またはR² および R^{2'} はそれらの間に存在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の5~8員の縮合環を形成し、ここで、R² および R^{2'} によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷、または-V-R⁶ によって独立して置換されており、そしてR² および R^{2'} によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、R⁴ によって独立して置換されており；

50

R^3 は、 $-R$ 、 $-$ ハロゲン、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換される基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択され； 10

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロゲン、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり； 20

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり； 30

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の 2 個の R^6 基が、この窒素原子と一緒に 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素上の 2 個の R^7 がこの窒素と一緒に 5 ~ 8 員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。 40

【0090】

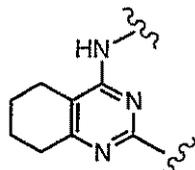
R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員、6 員または 7 員の不飽和または部分的に不飽和の環が挙げられ、ここで、上記 R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I I a の好ましいピリミジン環系の例を、以下に示す。

【0091】

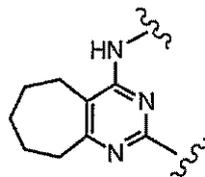
【化7】



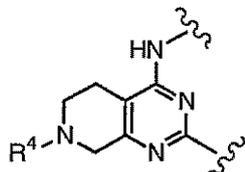
IIa-A



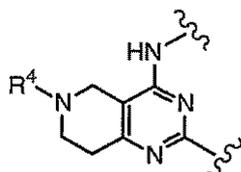
IIa-B



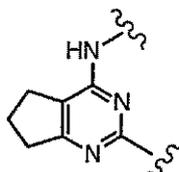
IIa-C



IIa-D

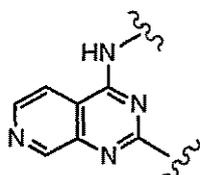


IIa-E

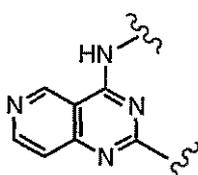


IIa-F

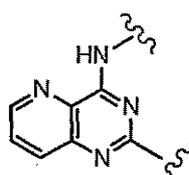
10



IIa-J

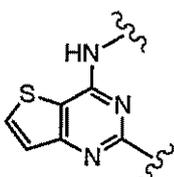


IIa-K

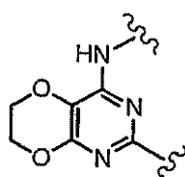


IIa-L

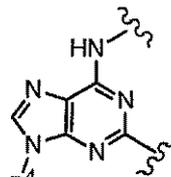
20



IIa-P



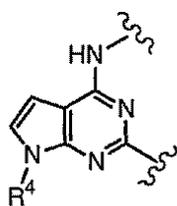
IIa-R



IIa-V

30

(化7の続き)



IIa-W

式IIaのより好ましいピリミジン環系としては、IIa-A、IIa-B、IIa-D、IIa-E、IIa-J、IIa-P、およびIIa-Vが挙げられ、最も好ましくは、IIa-A、IIa-B、IIa-D、IIa-EおよびIIa-Jが挙げられる。

40

【0092】

R^x および R^y が一緒になった場合に形成される環は、置換されていても置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、以下が挙げられる：

【0093】

【化7A】

-R, ハロ, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂,
 -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R,
 -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
 -N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族),
 -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, または -OC(=O)N(R⁴)₂, ここでRおよび
 R⁴は、上記で定義されたとおりである。好ましいR^x/R^y環置換基としては、

10

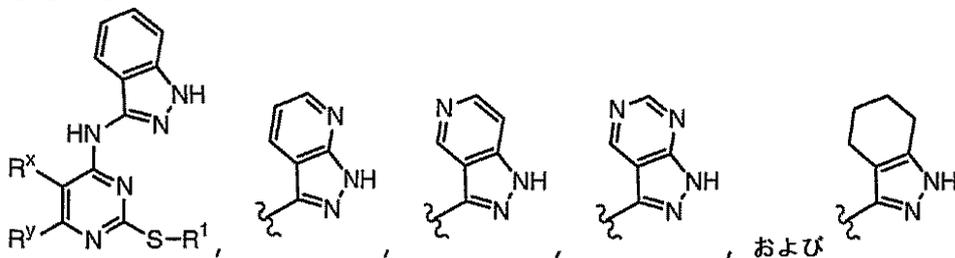
-ハロ, -R, -OR, -COR, -CO₂R,
 -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, , -NO₂
 -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここでRは水素
 または必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基である。

式IIaのR²基およびR^{2'}基は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供し得る。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式IIaの化合物において例示される：

20

【0094】

【化8】



式IIaのR²/R^{2'}縮合環上の好ましい置換基としては、以下のうちの1以上が挙げられる：-ハロ、-N(R⁴)₂、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄ハロアルキル、-NO₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-CO₂(C₁₋₄アルキル)、-CN、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NH₂、-OC(O)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₄アルキル)、-NHC(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NH₂、および-CO(C₁₋₄アルキル)が挙げられ、ここで(C₁₋₄アルキル)は、直鎖、分枝鎖、もしくは環式アルキル基である。好ましくは、(C₁₋₄アルキル)基は、メチルまたはエチルである。

30

【0095】

式IIaのピラゾール環系が単環式である場合、好ましいR²基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくはC₁₋₆脂肪族基から選択される置換されているかもしくは置換されていない基が挙げられる。このような好ましいR²基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましいR^{2'}基は、水素である。

40

【0096】

式IIaの環Dが単環式である場合、好ましい環D基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。

【0097】

式IIaの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル

50

、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル(1,8-naphthyridinyl)およびイソキノリニルが挙げられる。

【0098】

式IIaの環D上で、好ましいT-R⁵置換基またはV-Z-R⁵置換基としては、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-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および-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましいR⁵置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁₋₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたはt-ブチル)、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。

【0099】

好ましい式IIaの化合物は、以下からなる群より選択される特徴のうちの1以上、より好ましくは全てを有する：

- (a) R^xおよびR^yは、それらの間に存在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄または窒素から選択される0~2個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の5~6員の縮合環を形成し、ここでR^xおよびR^yにより形成された上記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³またはL-Z-R³によって独立して置換されており、そしてR^xおよびR^yによって形成された上記環の各置換可能な環窒素は、R⁴により独立して置換されている；
- (b) R¹は、T-(環D)であり、ここで、Tは、原子価結合またはメチレン単位である；
- (c) 環Dは、アリール環またはヘテロアリール環から選択される、5~7員の単環式環または8~10員の二環式環である；
- (d) R²は、-Rまたは-T-W-R⁶であり、そしてR^{2'}は、水素であるか；またはR²およびR^{2'}は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する；ならびに
- (e) R³は、-R、-ハロ、-OR、または-N(R⁴)₂から選択される。

【0100】

式IIaのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴のうちの1以上、より好ましくは全てを有する：

- (a) R^xおよびR^yは一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成する；
- (b) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、アリール環またはヘテロアリール環から選択される、5~6員の単環式環または8~10員の二環式環である；
- (c) R²は、-Rであり、そしてR^{2'}は、水素であり、ここでRは、水素、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択

される；ならびに

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5～6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5～6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0101】

式 I I a のなおよび好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴のうちの 1 以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y は一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成する；

(b) R^1 は、 T -環 D であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5～6 員のアリール環またはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして $R^{2'}$ は、水素である；

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5～6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5～6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である；ならびに

(e) 環 D は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 3 個までの置換基によって置換されており、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6 員のヘテロアリール環、または 5～6 員の複素環式環から選択される。

10

20

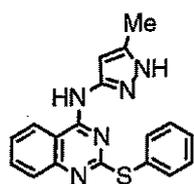
【0102】

式 I I a の代表的化合物は、以下の表 1 に示される。

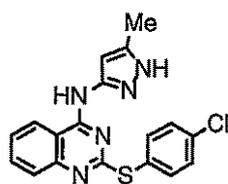
【0103】

【表 1】

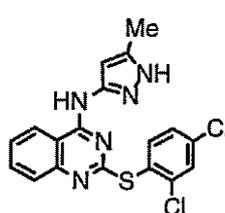
表 1.



IIa-1



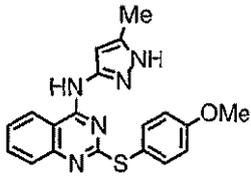
IIa-2



IIa-3

30

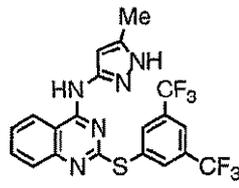
(表 1 の続き)



IIa-4



IIa-5



IIa-6



IIa-7

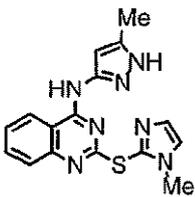


IIa-8



IIa-9

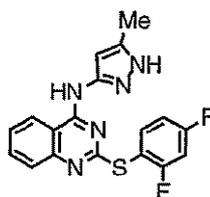
10



IIa-10

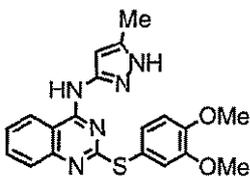


IIa-11



IIa-12

20



IIa-13

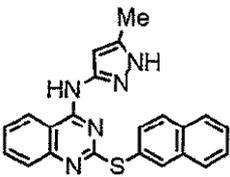


IIa-14

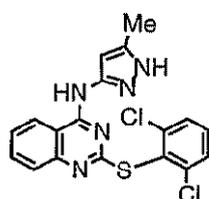


IIa-15

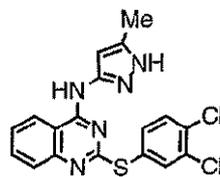
30



IIa-16



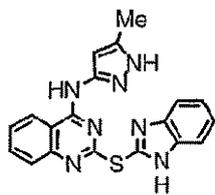
IIa-17



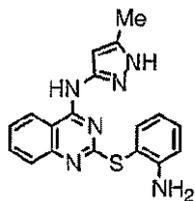
IIa-18

40

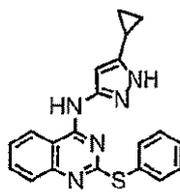
(表1の続き)



IIa-19

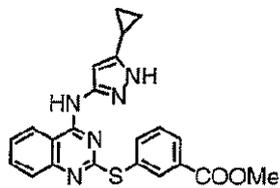


IIa-20

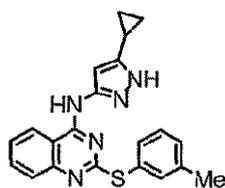


IIa-21

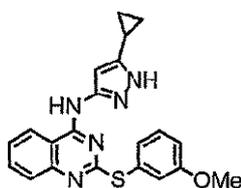
10



IIa-22

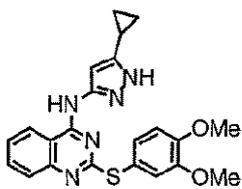


IIa-23

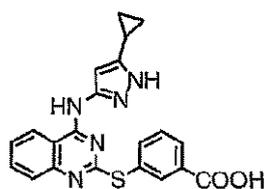


IIa-24

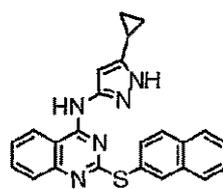
20



IIa-25

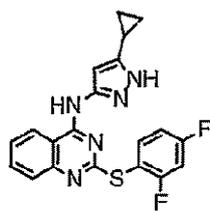


IIa-26



IIa-27

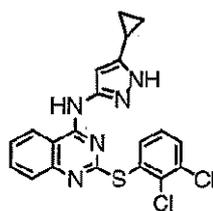
30



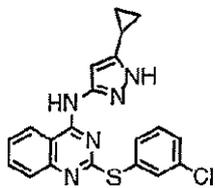
IIa-28



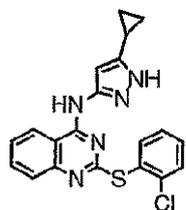
IIa-29



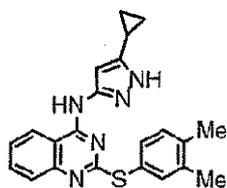
IIa-30



IIa-31



IIa-32



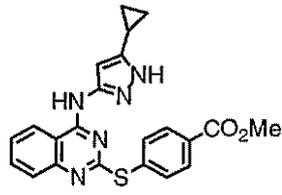
IIa-33

40

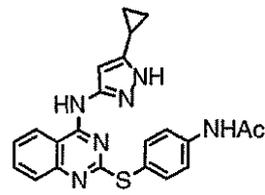
(表 1 の続き)



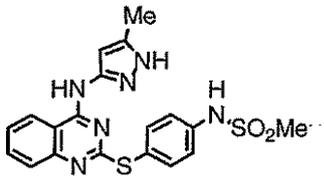
IIa-34



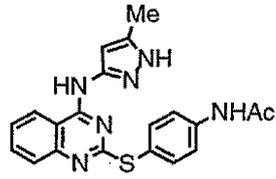
IIa-35



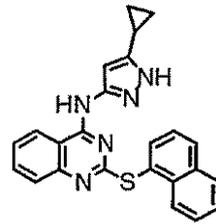
IIa-36



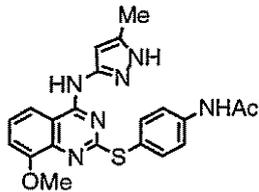
IIa-37



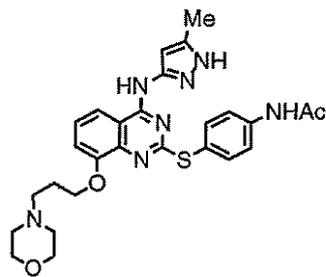
IIa-38



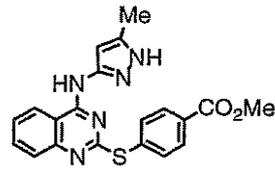
IIa-39



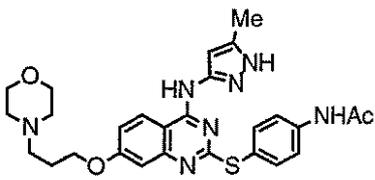
IIa-40



IIa-41



IIa-42



IIa-43



IIa-44



IIa-45

10

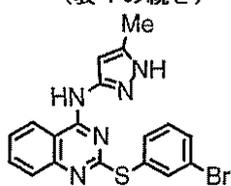
20

30

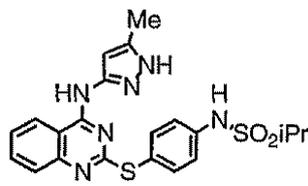
(表 1 の続き)



IIa-46



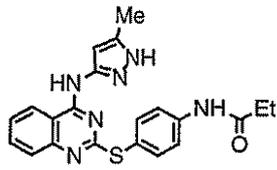
IIa-47



IIa-48



IIa-49

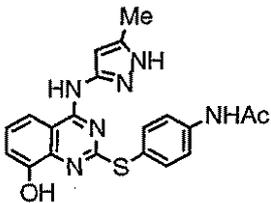


IIa-50

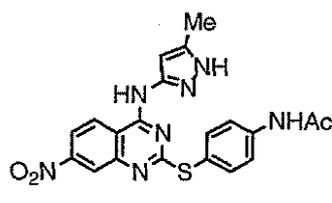


IIa-51

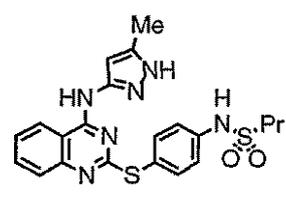
10



IIa-52

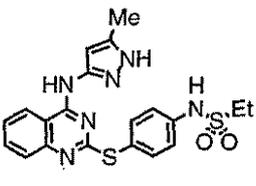


IIa-53



IIa-54

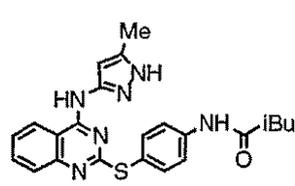
20



IIa-55

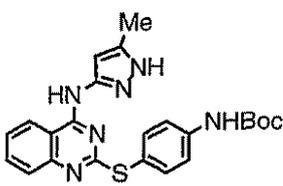


IIa-56

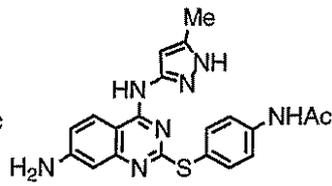


IIa-57

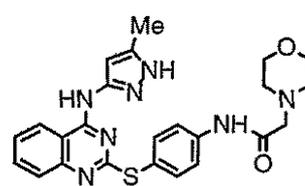
30



IIa-58

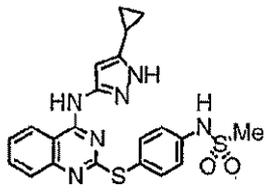


IIa-59

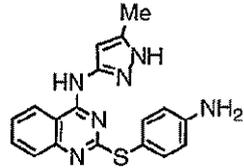


IIa-60

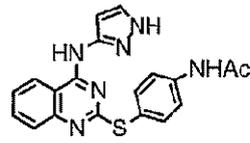
(表 1 の続き)



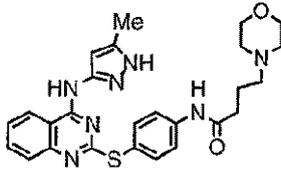
IIa-61



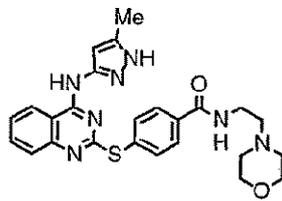
IIa-62



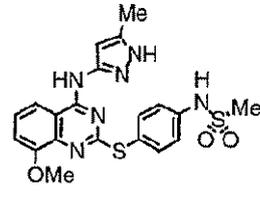
IIa-63



IIa-64

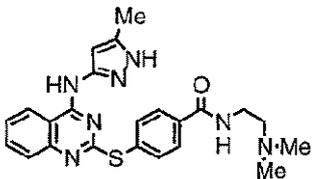


IIa-65

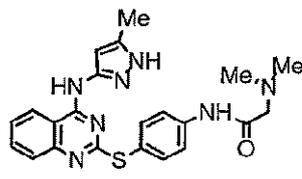


IIa-66

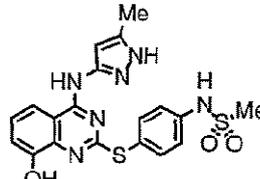
10



IIa-67

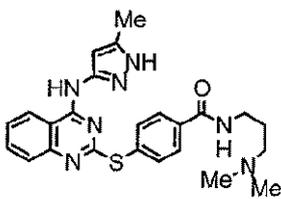


IIa-68

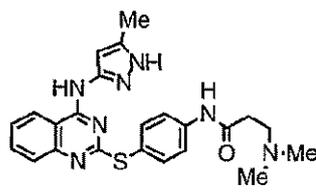


IIa-69

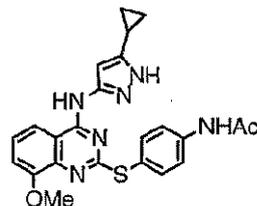
20



IIa-70

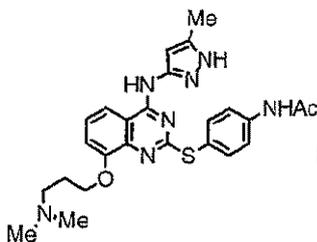


IIa-71



IIa-72

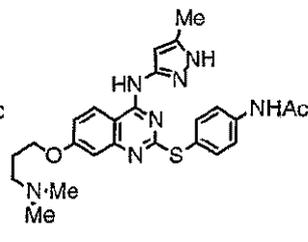
30



IIa-73



IIa-74



IIa-75

40

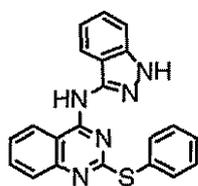
(表 1 の続き)



IIa-76

IIa-77

IIa-78



IIa-79

10

別の実施形態において、本発明は、式 II a の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する組成物を提供する。

【 0 1 0 4 】

本発明の別の局面は、Aurora - 2 媒介性疾患を、Aurora - 2 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 II a の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

【 0 1 0 5 】

本発明の別の局面は、患者における Aurora - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 II a の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 0 6 】

本発明の別の局面は、GSK - 3 により媒介される疾患を、GSK - 3 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 II a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

30

【 0 1 0 7 】

本発明の 1 つの局面は、グリコーゲン合成を増加させ、そして / またはグルコースの血中レベルを低下させることを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増加させ、そして / またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、この患者に、治療有効量の式 II a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、過ホスホリル化 Tau タンパク質の産生を阻害することに関し、この方法は、アルツハイマー病を停止させるかまたはその進行を減速させる際に有用である。別の方法は、 α -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は、精神分裂病を処置するために有用である。

【 0 1 0 8 】

本発明の別の局面は、患者において GSK - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 II a の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

40

【 0 1 0 9 】

本発明の別の局面は、CDK - 2 により媒介される疾患を、CDK - 2 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 II a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【 0 1 1 0 】

本発明の別の局面は、患者において CDK - 2 活性を阻害することに関し、この方法は、この患者に、式 II a の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含

50

する。

【0111】

本発明の別の局面は、Srcにより媒介される疾患を、Srcインヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式IIaの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0112】

本発明の別の局面は、患者においてSrc活性を阻害することに関し、この方法は、この患者に、式IIaの化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0113】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、Aurora-2、GSK-3、CDK2、またはSrcの活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルを、Aurora-2、GSK-3、CDK2、またはSrcを阻害するために有効な量の、式IIaのAurora-2インヒビター、GSK-3インヒビター、CDK2インヒビター、またはSrcインヒビター、あるいはその薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

10

【0114】

Aurora-2、GSK-3、CDK2、またはSrcの阻害、あるいはそれによって軽減される疾患の処置に関する、上記方法の各々は、好ましくは、上記のような式IIaの好ましい化合物を用いて実施される。

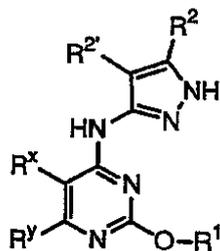
【0115】

本発明の別の実施形態は、式IIbの化合物：

20

【0116】

【化9】



IIb

30

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで；

R^x および R^y は、これらに介在する原子と一緒に、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～7員環を形成し、この環は、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R^x および R^y によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、またはL-Z-R³ によって置換されており、そしてR^x および R^y によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素が、独立して、R⁴ によって置換されており；

R¹ は、T-(環D)であり；

40

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、環Dの各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R⁵、またはV-Z-R⁵ によって置換されており、そして環Dの各置換可能な環窒素は、独立して-R⁴ によって置換されており；

Tは、原子価結合またはC₁₋₄アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁₋₄アルキリデン鎖であり；

Lは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C

50

(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)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

R² および R^{2'} は、独立して、-R、-T-W-R⁶ から選択されるか、または R² および R^{2'} は、これらに介在する原子と一緒に、縮合した5～8員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R² および R^{2'} により形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷、または-V-R⁶ によって置換されており、そして R² および R^{2'} により形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換されており；

R³ は、-R、-ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCOR、-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 脂肪族)、-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、または-OC(=O)N(R⁷)₂ から選択され；

各Rは、独立して、水素、またはC₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から選択され；

各R⁴ は、-R⁷、-COR⁷、-CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆ 脂肪族)、-CON(R⁷)₂、または-SO₂R⁷ から独立して選択され；

各R⁵ は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆ 脂肪族)、-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、または-OC(=O)N(R⁴)₂ から独立して選択され；

Vは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-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)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

Wは、-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)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-、または-CON(R⁶)-であり；

10

20

30

40

50

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^6 基が、この窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして
 各 R^7 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素上の2つの R^7 が、この窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成する。

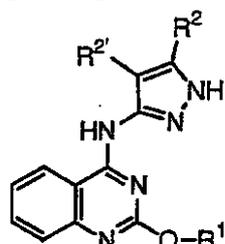
【0117】

R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、5員、6員、または7員の、不飽和または部分的に不飽和の、0～2個のヘテロ原子を有する環が挙げられ、ここで、この R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。このことは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I I b の好ましいピリミジン環系の例を、以下に示す。

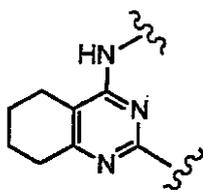
10

【0118】

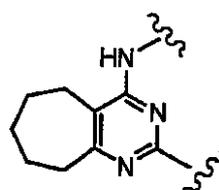
【化10】



IIb-A

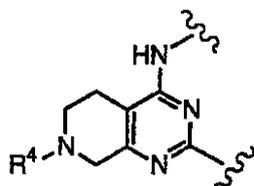


IIb-B

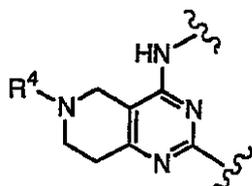


IIb-C

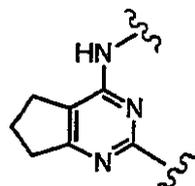
20



IIb-D

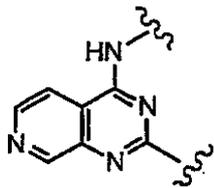


IIb-E

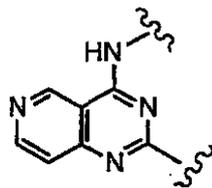


IIb-F

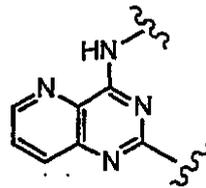
30



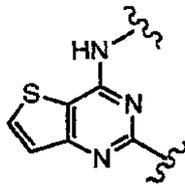
IIb-J



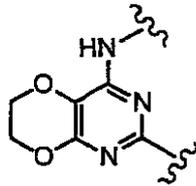
IIb-K



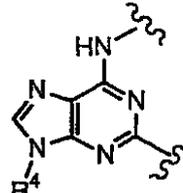
IIb-L



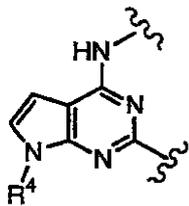
IIb-P



IIb-R



IIb-V



IIb-W

式 IIb の、より好ましいピリミジン環系としては、IIb-A、IIb-B、IIb-D、IIb-E、IIb-J、IIb-P、および IIb-V が挙げられ、最も好ましくは、IIb-A、IIb-B、IIb-D、IIb-E、および IIb-J である。

【0119】

R^x および R^y が一緒になって形成される環は、置換されても置換されなくてもよい。適切な置換基としては、-R、八口、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-OR、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族)、-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、または -OC(=O)N(R⁴)₂ が挙げられ、R および R⁴ は、上記で定義される通りである。好ましい R^x / R^y 環の置換基としては、-八口、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-NO₂-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、-SO₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基である。

【0120】

式 IIb の R² 基および R^{2'} 基は、一緒になって縮合環を形成し得、これによって、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式 IIb の化合物に例示される：

【0121】

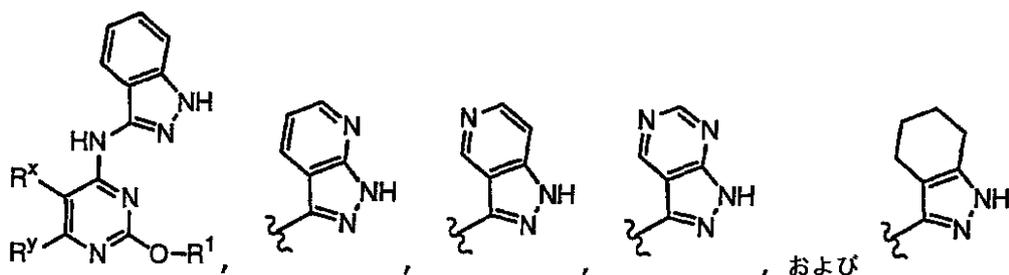
【化11】

10

20

30

40



式 I I b の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基としては、以下の 1 つ以上が挙げられる： - 八口、 - $N(R^4)_2$ 、 - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 - NO_2 、 - $O(C_{1-4}$ アルキル)、 - $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - CN 、 - $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $OC(O)NH_2$ 、 - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 - $C(O)NH_2$ 、 および - $CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である)。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル) 基は、メチルまたはエチルである。

10

【0122】

式 I I b のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール基、ヘテロアリール基、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換もしくは非置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

20

【0123】

式 I I b の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0124】

式 I I b の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0125】

式 I I b の環 D において、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、 - 八口、 - CN 、 - NO_2 、 - $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 - OR 、 - $C(O)R$ 、 - CO_2R 、 - $CONH(R^4)$ 、 - $N(R^4)COR$ 、 - $N(R^4)CO_2R$ 、 - $SO_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^4)SO_2R$ 、 - $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、 および - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、 - Cl 、 - Br 、 - F 、 - CN 、 - CF_3 、 - $COOH$ 、 - $CONHMe$ 、 - $CONHEt$ 、 - NH_2 、 - $NHAc$ 、 - $NHSO_2Me$ 、 - $NHSO_2Et$ 、 - $NHSO_2(n$ -プロピル)、 - $NHSO_2$ (イソプロピル)、 - $NHCOEt$ 、 - $NHCOCH_2NHCH_3$ 、 - $NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、 - $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCO$ (シクロプロピル)、 - $NHCO$ (イソブチル)、 - $NHCOCH_2$ (モルホリン-4-イル)、 - $NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 - $NHCOCH_2CH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 - $NHCO_2$ (*t*-ブチル)、 - $NH(C_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 - $NHMe$)、 - $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ (例えば、 - NMe_2)、 OH 、 - $O(C_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 - OMe)、 C_{1-4} 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、

40

50

または t - ブチル)、および - CO₂ (C₁ - 4 脂肪族) が挙げられる。

【0126】

好ましい式 I I b の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y が、それらに介在する原子と一緒にあって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の5～6員環を形成し、この環は、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0～2個のヘテロ原子を有し、ここで、R^x および R^y によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素が、オキソ、T - R³、または L - Z - R³ によって独立して置換されており、そして R^x および R^y によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素が、R⁴ によって独立して置換されていること；

10

(b) R¹ が、T - (環 D) であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンユニットであること；

(c) 環 D が、アリアル環またはヘテロアリアル環から選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であること；

(d) R² が、- R または - T - W - R⁶ であり、そして R^{2'} が、水素であること；あるいは R² および R^{2'} が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること；ならびに

(e) R³ が、- R、- 八口、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択されること。

【0127】

式 I I b のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

20

(a) R^x および R^y が、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成すること；

(b) R¹ が、T - (環 D) であり、ここで、T が、原子価結合であり、そして環 D が、アリアル環またはヘテロアリアル環から選択される、5～6員の単環式環または8～10員の二環式環であること；

(c) R² が - R であり、そして R^{2'} が水素であり、ここで、R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリアル環、または5～6員の複素環式環から選択されること；ならびに

30

(d) R³ が、- R、- 八口、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択され、ここで、R が、水素、C₁ - 6 脂肪族、または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリアルから選択され、そして L が - O -、- S -、または - N(R⁴) - であること。

【0128】

式 I I b のなおより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y が、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成すること；

(b) R¹ が、T - 環 D であり、ここで T が、原子価結合であり、そして環 D が、5～6

40

員のアリアル環またはヘテロアリアル環であること；

(c) R² が、水素または C₁ - 4 脂肪族であり、そして R^{2'} が水素であること；

(d) R³ が、- R、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択され、ここで、R が、水素、C₁ - 6 脂肪族、5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員のヘテロアリアルから選択され、そして L は、- O -、- S -、または - NH - であること；ならびに

50

(e) 環 D が、3つまでの置換基によって置換されており、この置換基が、- 八口、- C N、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基、- 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、または - N(R⁶)COCH₂CH

$2 \text{CH}_2 \text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され、ここで、R が、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリアル環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択されること。

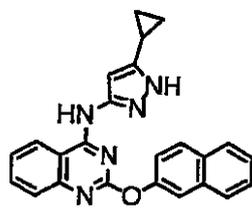
【0129】

式 I I b の代表的な化合物は、以下の表 2 に示される。

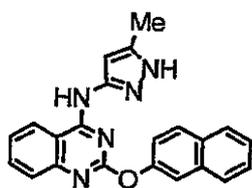
【0130】

【表 2】

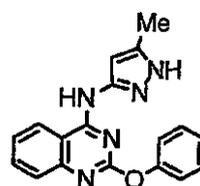
表 2.



IIb-1



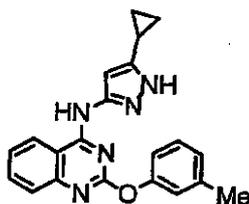
IIb-2



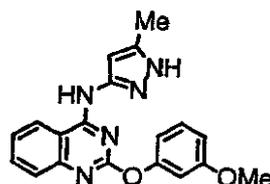
IIb-3



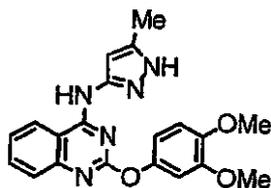
IIb-4



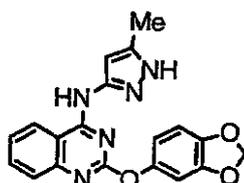
IIb-5



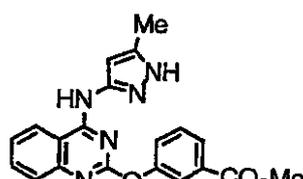
IIb-6



IIb-7



IIb-8



IIb-9

10

20

30

別の実施形態において、本発明は、式 I I b の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する組成物を提供する。

【0131】

本発明の別の局面は、Aurora-2 媒介性疾患を、Aurora-2 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I b の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

40

【0132】

本発明の別の局面は、患者における Aurora-2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 I I b の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0133】

本発明の別の局面は、GSK-3 により媒介される疾患を、GSK-3 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I b の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0134】

本発明の 1 つの局面は、グリコーゲン合成を増加させ、そして / またはグルコースの血中

50

レベルを低下させることを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増加させ、そして/またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、この患者に、治療有効量の式 I I b の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、過ホスホリル化 T a u タンパク質の産生を阻害することに関し、この方法は、アルツハイマー病を停止させるかまたはその進行を減速させる際に有用である。別の方法は、 γ -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は、精神分裂病を処置するために有用である。

【 0 1 3 5 】

本発明の別の局面は、患者において G S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式 I I b の化合物またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

10

【 0 1 3 6 】

別の方法は、生物学的サンプルにおける A u r o r a - 2 または G S K - 3 の活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルを、式 I I b の A u r o r a - 2 インヒビターまたは G S K - 3 インヒビター、またはその薬学的組成物に、A u r o r a - 2 または G S K - 3 を阻害するために有効な量で接触させる工程を包含する。

【 0 1 3 7 】

A u r o r a - 2 または G S K - 3 の阻害、あるいはそれによって緩和される疾患の処置に関する上記方法の各々は、好ましくは、上記のような、式 I I b の好ましい化合物を用いて実施される。

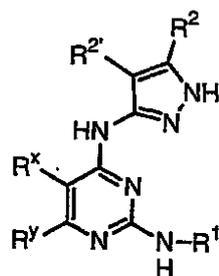
20

【 0 1 3 8 】

本発明の別の実施形態は、式 I I c の化合物：

【 0 1 3 9 】

【 化 1 2 】



IIc

30

またはその薬学的に受容可能な誘導體もしくはプロドラッグに関し、ここで；

R^x および R^y は、これらに介在する原子と一緒にあって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、この環は、酸素、硫黄、または窒素から選択される、0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T - R^3 、または L - Z - R^3 によって置換されており、そして R^x および R^y によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素が、独立して、 R^4 によって置換されており；

40

R^1 は、T - (環 D) であり；

環 D は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、このヘテロアリアル環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T - R^5 、または V - Z - R^5 によって置換されており、そして環 D の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

50

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

10

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらに介在する原子と一緒にあって、縮合した5～8員の不飽和または部分的に不飽和な環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換されており；

R^3 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COC$
 H_2COR 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)CO$
 R 、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択される、必要に応じて置換された基から選択され；

20

各 R は、独立して、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$
 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

30

Vは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

40

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)$

50

= NN(R⁶) -、 - C(R⁶) = N - O -、 - C(R⁶)₂ N(R⁶) N(R⁶) -、
 - C(R⁶)₂ N(R⁶) SO₂ N(R⁶) -、 - C(R⁶)₂ N(R⁶) CON(R⁶)
) -、または - CON(R⁶) - であり；

各 R⁶ は、水素、または必要に応じて置換された C₁ - 4 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の 2 つの R⁶ 基が、この窒素原子と一緒に、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして

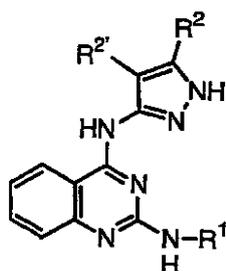
各 R⁷ は、水素、または必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 つの R⁷ が、この窒素と一緒に、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成する。

【0140】

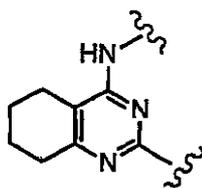
R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 員、6 員、または 7 員の不飽和または部分的に不飽和の環が挙げられ、ここで、この R^x / R^y 環は、必要に応じて置換される。このことは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式 I I c の好ましいピリミジン環系の例を、以下に示す：

【0141】

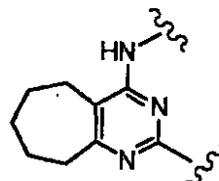
【化13】



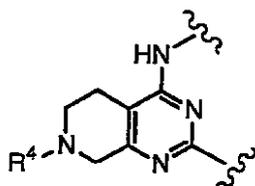
IIc-A



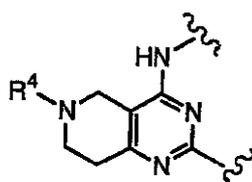
IIc-B



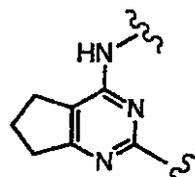
IIc-C



IIc-D



IIc-E

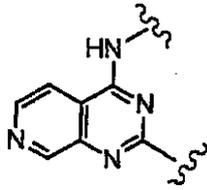


IIc-F

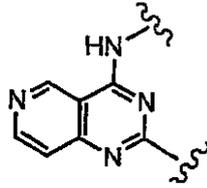
10

20

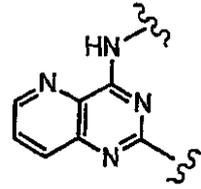
30



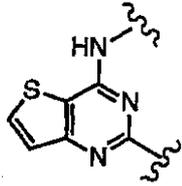
IIc-J



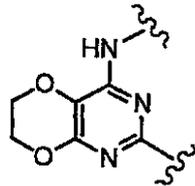
IIc-K



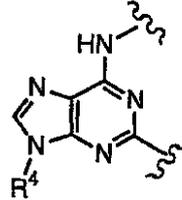
IIc-L



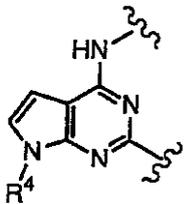
IIc-P



IIc-R



IIc-V



IIc-W

式 IIc のより好ましいピリミジン環系としては、IIc-A、IIc-B、IIc-D、IIc-E、IIc-J、IIc-P、および IIc-V が挙げられ、最も好ましくは、IIc-A、IIc-B、IIc-D、IIc-E、および IIc-J である。

【0142】

式 IIc の R^x および R^y が一緒になる場合に形成される環は、置換されても非置換でもよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上記で定義される通りである。好ましい R^x/R^y 環の置換基としては、 $-$ 八口、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である

式 IIc の R^2 基および R^2 基は、一緒になって縮合環を形成し得、これによって、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の 6 員カルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式 IIc の化合物に例示される：

【0143】

【化14】

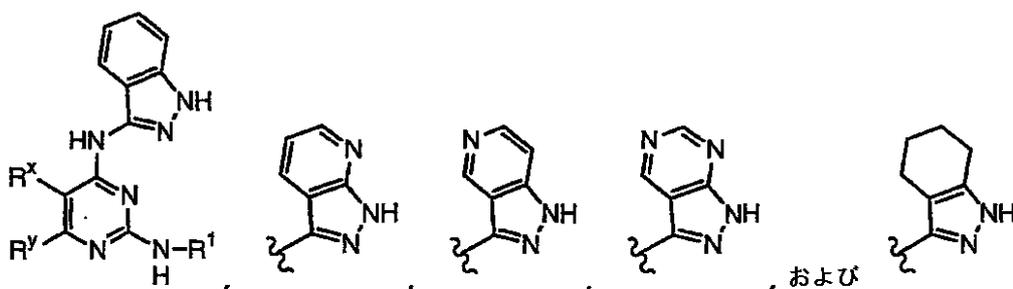
10

20

30

40

50



式 I I c の R^2 / R^2 縮合環における好ましい置換基としては、以下のうちの1つ以上が挙げられる： - 八口、 - $N(R^4)_2$ 、 - C_{1-4} アルキル、 - C_{1-4} 八口アルキル、 - NO_2 、 - $O(C_{1-4}$ アルキル)、 - $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - CN 、 - $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $OC(O)NH_2$ 、 - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 - $C(O)NH_2$ 、 および - $CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式アルキル基である)。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル) 基は、メチルである。

【0144】

式 I I c のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換型基または非置換型基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい R^2 基は、水素である。

【0145】

式 I I c の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0146】

式 I I c の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

【0147】

式 I I c の環 D 上の、好ましい $T-R^5$ または $V-Z-R^5$ の置換基としては、 - 八口、 - CN 、 - NO_2 、 - $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 - OR 、 - $C(O)R$ 、 - CO_2R 、 - $CONH(R^4)$ 、 - $N(R^4)COR$ 、 - $N(R^4)CO_2R$ 、 - $SO_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^4)SO_2R$ 、 - $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、 および - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、 - Cl 、 - Br 、 - F 、 - CN 、 - CF_3 、 - $COOH$ 、 - $CONHMe$ 、 - $CONHEt$ 、 - NH_2 、 - $NHAc$ 、 - $NHSO_2Me$ 、 - $NHSO_2Et$ 、 - $NHSO_2(n$ -プロピル)、 - $NHSO_2$ (イソプロピル)、 - $NHCOEt$ 、 - $NHCOCH_2NHCH_3$ 、 - $NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、 - $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCO$ (シクロプロピル)、 - $NHCO$ (イソブチル)、 - $NHCOCH_2$ (モルホリン-4-イル)、 - $NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 - $NHCOCH_2CH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 - $NHCO_2$ (*t*-ブチル)、 - $NH(C_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 - $NHMe$)、 - $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ (例えば、 - NMe_2)、 OH 、 - $O(C_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 - OMe)、

C₁ - 4 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t - ブチル)、および - CO₂ (C₁ - 4 脂肪族) が挙げられる。

【0148】

好ましい式 I I c の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 以上またはより好ましくは全てを有する：

(a) R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒に、縮合した、不飽和かまたは部分的に不飽和の、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 2 のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員環を形成し、ここで R^x および R^y により形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T - R³、または L - Z - R³ により置換され、あるいは R^x および R^y により形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ により置換され；

10

(b) R¹ は、T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であり；

(c) 環 D は、アリール環またはヘテロアリール環から選択される 5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり；

(d) R² は、- R もしくは - T - W - R⁶ であり、かつ R² ' が、水素であるか；または R² および R² ' が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成し；そして

(e) R³ は、- R、- 八口、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択される。

【0149】

式 I I c のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 以上、より好ましくは全てを有する：

20

(a) R^x および R^y は、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し；

(b) R¹ は、T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、環 D は、アリールまたはヘテロアリール環から選択される 5 ~ 6 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり；

(c) R² は、- R であり、R² ' は、水素であり、ここで R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択され；そして

(d) R³ は、- R、- 八口、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択され、ここで R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、- O -、- S - または - N(R⁴) - である。

30

【0150】

式 I I c のなおより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^x および R^y は、一緒になって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し；

(b) R¹ は、T - 環 D であり、ここで T は、原子価結合であり、環 D は、5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり；

40

(c) R² は、水素または C₁ - 4 脂肪族であり、R² ' は、水素であり；

(d) R³ は、- R、- OR、または - N(R⁴)₂ から選択され、ここで R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、L は、- O -、- S -、または - NH - であり；そして

(e) 環 D は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基、- 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される 3 つまでの置換基により置換されており、ここで R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロア

50

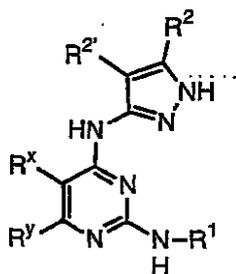
リール環、または5～6員の複素環式環から選択される。

【0151】

式IIcの好ましい化合物は、以下の式IIc'：

【0152】

【化15】



IIc'

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグを含む。ここで、 R^x および R^y は、それらの介在原子と一緒に、縮合ベンゾ環を形成し、ここで、この R^x および R^y により形成された縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ により置換され；

R^1 は、 T -（環D）であり；

20

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルから選択される5～7員の単環式環もしくは8～10員の二環式環であり、このヘテロアリールもしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ により置換され、環Dの各置換可能な環窒素は、独立して、 $-R^4$ により置換され；

T は原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ である。

30

【0153】

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在原子と一緒に、縮合した5～8員の不飽和もしくは部分的に不飽和の、窒素、酸素または硫黄から選択される0～3の環ヘテロ原子を有する環を形成し、ここで R^2 および $R^{2'}$ から形成された縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ により置換され、 R^2 および $R^{2'}$ から形成された縮合環の各置換可能な環窒素は、独立して R^4 により置換され；

40

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN$ (

50

R^4)₂、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、独立して、水素または、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ ；から選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^6 基がこの窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つの R^7 基がこの窒素原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0154】

式I I c'の R^x および R^y が一緒になった場合に形成される環は、置換されていても含まれていないてもよい。適切な置換基として、 $-R$ 、八口、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられる。ここで、 R はおよび R^4 は、上記で定義された通りである。好ましい R^x/R^y 環置換基として $-$ 八口、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2-N$

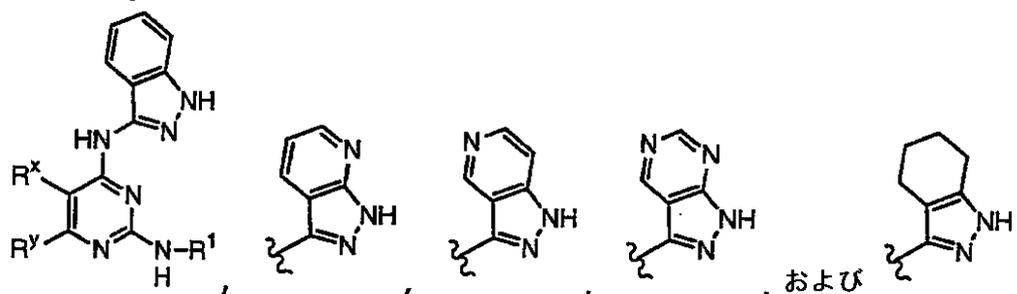
(R^4)₂、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられる。ここで、Rは水素または必要に応じて置換されたC₁~6脂肪族基である。

【0155】

式I I c'のR²およびR^{2'}基は一緒になって縮合環を形成し得、それによって、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環として、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式I I c'の化合物において例証される。

【0156】

【化16】



10

式I I c'のR²/R^{2'}縮合環上の好ましい置換基として、以下の基の1つ以上が挙げられる；-ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル)。ここで、(C₁~4アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環状アルキル基である。好ましくは、(C₁~4アルキル)は、メチルである。

20

【0157】

式I I c'のピラゾール環系が単環式である場合、好ましいR²基として、水素またはアリール、ヘテロアリール、もしくはC₁~6脂肪族基から選択される置換基もしくは非置換基が挙げられる。このような好ましいR²基の例として、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましいR^{2'}基は水素である。

30

【0158】

式I I c'の環Dが単環式である場合、好ましい環D基として、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0159】

式I I c'の環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基として、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

40

【0160】

式I I c'の環Dにおいて、好ましいT-R⁵またはV-Z-R⁵置換基として、-ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換されたC₁~6脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられる。ここで、Rは、水素、C₁~6脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましいR⁵置換基として、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO$

50

Et 、 $-NH SO_2$ (n -プロピル)、 $-NH SO_2$ (イソプロピル)、 $-NH CO Et$ 、 $-NH CO CH_2 NH CH_3$ 、 $-NH CO CH_2 N(CO_2 t-Bu) CH_3$ 、 $-NH CO CH_2 N(CH_3)_2$ 、 $-NH CO CH_2 CH_2 N(CH_3)_2$ 、 $-NH CO CH_2 CH_2 CH_2 N(CH_3)_2$ 、 $-NH CO$ (シクロプロピル)、 $-NH CO$ (イソブチル)、 $-NH CO CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-NH CO CH_2 CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-NH CO CH_2 CH_2 CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-NH CO_2$ (t -ブチル)、 $-NH$ (C_{1-4} 脂肪族) (例えば、 $-NH Me$)、 OH 、 $-N$ (C_{1-4} 脂肪族) $_2$ (例えば、 $-N Me_2$)、 OH 、 $-O$ (C_{1-4} 脂肪族) (例えば、 $-OMe$)、 C_{1-4} 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t -ブチル)、および $-CO_2$ (C_{1-4} 脂肪族) が挙げられる。

10

【0161】

好ましい式 I I c' の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^1 は T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であること；

(b) 環 D は、アリアル環もしくはヘテロアリアル環から選択される5~7員の単環式環もしくは8~10員の二環式環であること；

(c) R^2 は、 $-R$ もしくは $-T-W-R^6$ であり、かつ $R^{2'}$ は、水素であるか、または R^2 および $R^{2'}$ は一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること；

20

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択されること。

【0162】

より好ましい式 I I c' の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^1 は T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、アリアル環もしくはヘテロアリアル環から選択される5~6員の単環式環もしくは8~10員の二環式環であること；

(b) R^2 は $-R$ であり、かつ $R^{2'}$ は水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環または5~6員の複素環式環から選択されること；

30

(c) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリアルから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^4)-$ であること。

【0163】

さらにより好ましい式 I I c' の化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R^1 は T - 環 D であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5~6員のアリアル環もしくはヘテロアリアル環であること；

(b) R^2 は水素または C_{1-4} 脂肪族であり、かつ $R^{2'}$ は水素であること；

(c) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリアルから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NH-$ であること；

40

(d) 環 D は、3つまでの置換基によって置換され、この置換基は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環または5~6員の複素環式環から選択されること。

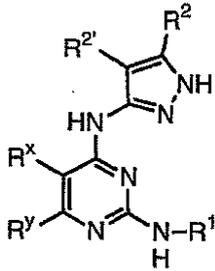
【0164】

50

他の好ましい式 I I c の化合物としては、式 I I c "

【 0 1 6 5 】

【 化 1 7 】



I I c''

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグが挙げられ、ここで

；
 R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 7 員の環を形成し、この環は、酸素、硫黄または窒素から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^x および R^y によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T - R^3$ または $L - Z - R^3$ によって必要に応じて置換され、そして、 R^x および R^y によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって必要に応じて置換され；但し、 R^x および R^y によって形成されるこの縮合環は、ベンゾ以外である；

20

R^1 は、 $T - (環 D)$ であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される 5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T - R^5$ または $V - Z - R^5$ によって独立して置換され、そして環 D の各置換可能な環窒素は、 $- R^4$ によって独立して選択され；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

30

L は、 $- O -$ 、 $- S -$ 、 $- SO -$ 、 $- SO_2 -$ 、 $- N(R^6)SO_2 -$ 、 $- SO_2N(R^6) -$ 、 $- N(R^6) -$ 、 $- CO -$ 、 $- CO_2 -$ 、 $- N(R^6)CO -$ 、 $- N(R^6)C(O)O -$ 、 $- N(R^6)CON(R^6) -$ 、 $- N(R^6)SO_2N(R^6) -$ 、 $- N(R^6)N(R^6) -$ 、 $- C(O)N(R^6) -$ 、 $- OC(O)N(R^6) -$ 、 $- C(R^6)_2O -$ 、 $- C(R^6)_2S -$ 、 $- C(R^6)_2SO -$ 、 $- C(R^6)_2SO_2 -$ 、 $- C(R^6)_2SO_2N(R^6) -$ 、 $- C(R^6)_2N(R^6) -$ 、 $- C(R^6)_2N(R^6)C(O) -$ 、 $- C(R^6) = NN(R^6) -$ 、 $- C(R^6) = N - O -$ 、 $- C(R^6)_2N(R^6)N(R^6) -$ 、 $- C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6) -$ または $- C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6) -$ であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $- R$ 、 $- T - W - R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、縮合した、5 ~ 8 員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $- CN$ 、 $- NO_2$ 、 $- R^7$ もしくは $- V - R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され、

40

R^3 は、 $- R$ 、 $- ハロ$ 、 $- OR$ 、 $- C(=O)R$ 、 $- CO_2R$ 、 $- COCOR$ 、 $- COCH_2COR$ 、 $- NO_2$ 、 $- CN$ 、 $- S(O)R$ 、 $- S(O)_2R$ 、 $- SR$ 、 $- N(R^4)_2$ 、 $- CON(R^7)_2$ 、 $- SO_2N(R^7)_2$ 、 $- OC(=O)R$ 、 $- N(R^7)COR$ 、 $- N(R^7)CO_2(C_{1-6} 脂肪族)$ 、 $- N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $- C = NN($

50

R^4)₂、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、 H 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基は、この窒素と一緒に5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

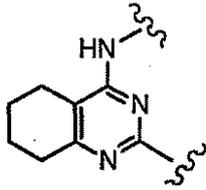
各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^7 基は、この窒素と一緒に5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成する。

【0166】

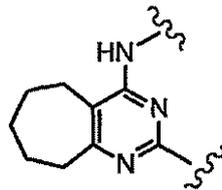
式I Ic”の R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、5員、6員または7員の、1～2個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の環、あるいは部分的に不飽和のカルボシクロ環が挙げられ、この環は、し、ここで、この R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する。式I Ic”の好ましいピリミジン環系の例を以下に示す。

【0167】

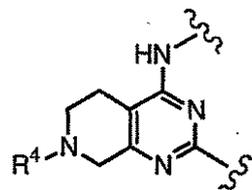
【化18】



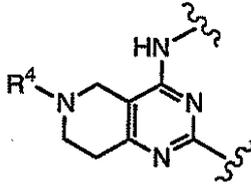
IIc''-B



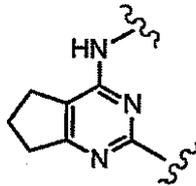
IIc''-C



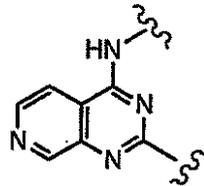
IIc''-D



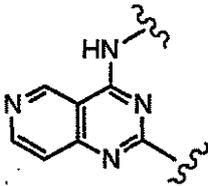
IIc''-E



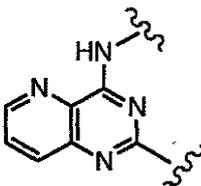
IIc''-F



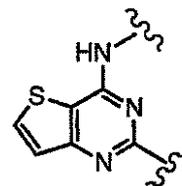
IIc''-J



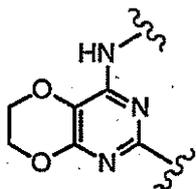
IIc''-K



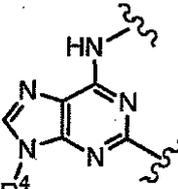
IIc''-L



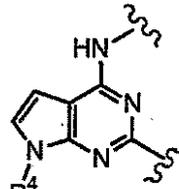
IIc''-P



IIc''-R



IIc''-V



IIc''-W

式IIc''のより好ましいピリミジン環系としては、IIc''-B、IIc''-D、IIc''-E、IIc''-J、IIc''-PおよびIIc''-Vが挙げられ、最も好ましくはIIc''-B、IIc''-D、IIc''-EおよびIIc''-Jである。

【0168】

式IIc''のR^xおよびR^yが一緒になった場合に形成される環は、置換されていてもされていなくてもよい。適切な置換基としては、-R、八口、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-OR、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R、-C(=O)R、-CO₂R、-COR、-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(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-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または-OC(=O)N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、RおよびR⁴は、上で定義した通りである。好ましいR^x/R^y環置換基としては、-八口、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-NO₂-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、-SO₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素または必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基である。

10

20

30

40

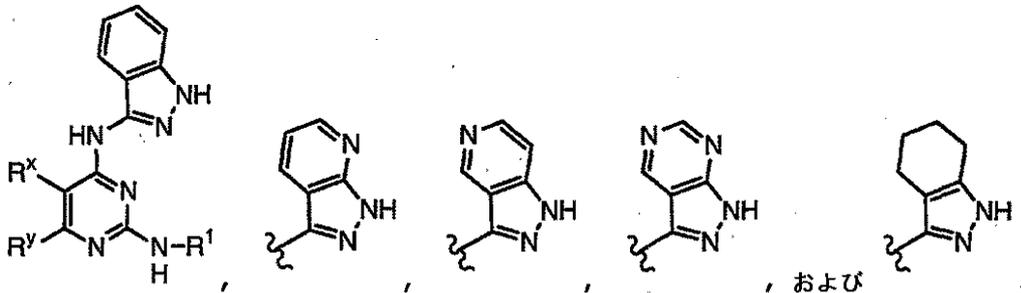
50

【0169】

式 I I c " の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ環、ピリド環、ピリミド環および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式 I I c " の化合物：

【0170】

【化19】



10

において例示される。

【0171】

式 I I c " の R^2 / $R^{2'}$ 縮合環の好ましい置換基として、以下： - ハロ、 - $N(R^4)_2$ 、 - C_{1-4} アルキル、 - C_{1-4} - ハロアルキル、 - NO_2 、 - $O(C_{1-4}$ アルキル)、 - $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - CN 、 - $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $OC(O)NH_2$ 、 - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 - $C(O)NH_2$ 、および - $CO(C_{1-4}$ アルキル) の1つ以上が挙げられ、ここで、(C_{1-4} アルキル) は、直鎖または分枝鎖または環式アルキル基である。好ましくは、この(C_{1-4} アルキル) 基はメチルである。

20

【0172】

式 I I c " のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基として、水素、あるいはアリール、ヘテロアリールまたは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換もしくは非置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例として、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

30

【0173】

式 I I c " の D 環が単環式である場合、好ましい D 環基として、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0174】

式 I I c " の D 環が二環式である場合、好ましい二環式 D 環基として、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

40

【0175】

式 I I c " の D 環において、好ましい T - R^5 または V - Z - R^5 置換基として、 - ハロ、 - CN 、 - NO_2 、 - $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 - OR 、 - $C(O)R$ 、 - CO_2R 、 - $CONH(R^4)$ 、 - $N(R^4)COR$ 、 - $N(R^4)CO_2R$ 、 - $SO_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^4)SO_2R$ 、 - $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員環のヘテロアリール環、または5~6員環の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基として、 - Cl 、 - Br 、 - F 、 - CN 、 - CF_3 、 - $COOH$ 、 - $CONHMe$ 、 - $CONHEt$ 、 - NH_2 、 - $NHAc$ 、 - $NHSO_2Me$ 、 - NHS

50

O₂ Et、-NH₂SO₂ (n-プロピル)、-NH₂SO₂ (イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁-₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁-₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁-₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁-₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および-CO₂(C₁-₄脂肪族)が挙げられる。

10

【0176】

好ましい式I I c”の化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^X および R^Y がそれらの介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択される1~2個のヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和または部分不飽和した5~6員環、あるいは部分的に不飽和した6員環炭素環式環を形成し、ここで、R^X および R^Y によって形成された上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、またはL-Z-R³ によって置換され、そして、R^X および R^Y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換される；

(b) R¹ はT-(D環)であり、ここでTは、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてD環は、5~7員環の単環式または8~10員環の二環式アリアルもしくはヘテロアリアル環である；

20

(c) R² は、-Rまたは-T-W-R⁶であり、かつR²’は水素であるか；あるいはR² および R²’は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する；および

(d) R³ は、-R、-H、-OR、または-N(R⁴)₂である。

【0177】

式I I c”のより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^X および R^Y が一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで、R^X および R^Y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、またはL-Z-R³ によって置換され、そしてR^X および R^Y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換される；

30

(b) R¹ はT-(D環)であり、ここでTは、原子価結合、そしてD環は、5~6員環の単環式またはアリアルもしくはヘテロアリアル環から選択される8~10員環の二環式環である；

(c) R² は-Rであり、そしてR²’は水素であり、ここで、Rは水素、C₁-₆脂肪族、フェニル、5~6員環のヘテロアリアル環、または5~6員環の複素環式環である；および

(d) R³ は、-R、-H、-OR、または-N(R⁴)₂から選択され、ここで、Rは、水素、C₁-₆脂肪族、または5~6員環のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員環のヘテロアリアルであり、そしてLは-O-、-S-または-N(R⁴)-である。

40

【0178】

式I I c”のさらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^X および R^Y が一緒にあって、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで、R^X および R^Y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、またはL-Z-R³ によって置換され、そしてR^X および R^Y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置

50

換される；

(b) R^1 は T - D 環であり、ここで T は、原子価結合、そして D 環は、5 ~ 6 員環のアリール環もしくはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は水素または C_{1-4} 脂肪族であり、そして、 $R^{2'}$ は水素である；

(d) R^3 は、- R、- OR、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員環のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員環のヘテロアリールであり、そして L は - O -、- S - または - NH - である；および

(e) D 環は、- 八口、- CN、- NO₂、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R^4)、- $N(R^4)$ COR、- $N(R^4)$ CO₂R、- SO₂N(R^4)₂、- $N(R^4)$ SO₂R、- $N(R^6)$ COCH₂N(R^4)₂、- $N(R^6)$ COCH₂CH₂N(R^4)₂、または - $N(R^6)$ COCH₂CH₂CH₂N(R^4)₂ から選択される 3 個までの置換基によって置換され、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員環のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員環の複素環式環から選択される。

【0179】

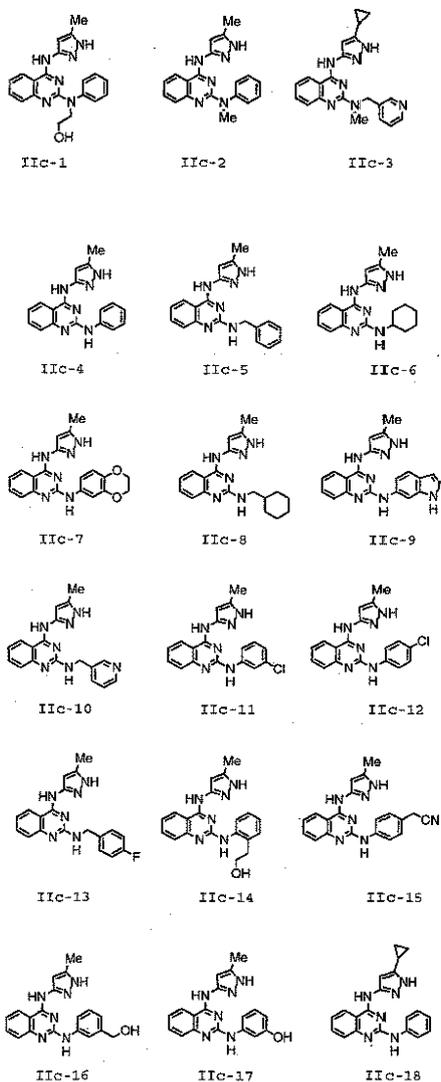
式 I I c の代表的な化合物は、以下の表 3 に示される。

【0180】

(表 3)

【0181】

【表 3】

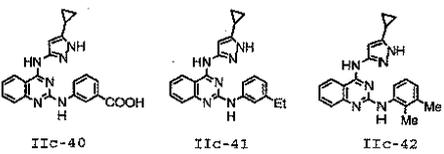
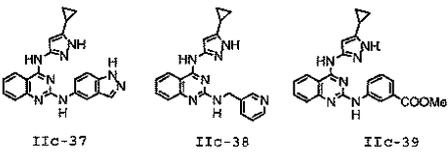
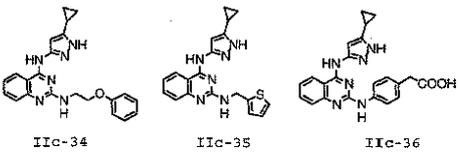
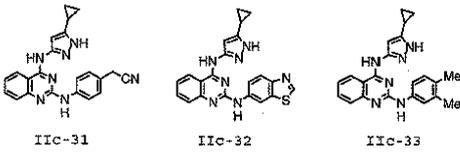
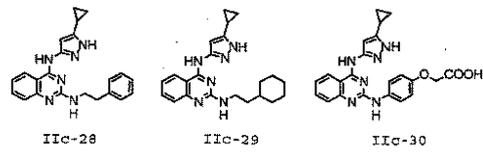
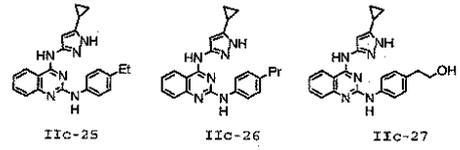
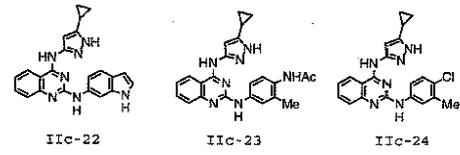
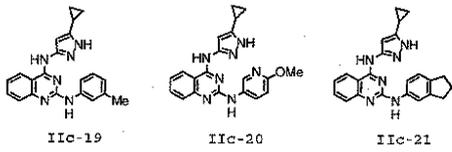


10

20

30

40

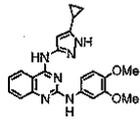


10

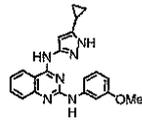
20

30

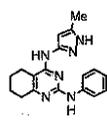
40



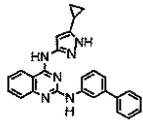
IIC-43



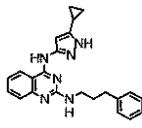
IIC-44



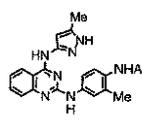
IIC-45



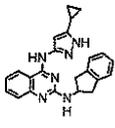
IIC-46



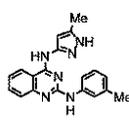
IIC-47



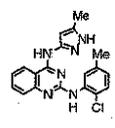
IIC-48



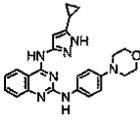
IIC-49



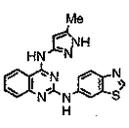
IIC-50



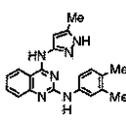
IIC-51



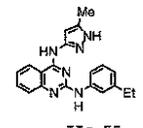
IIC-52



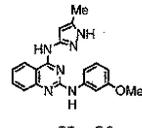
IIC-53



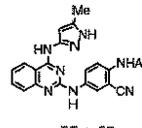
IIC-54



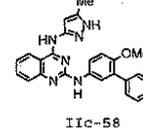
IIC-55



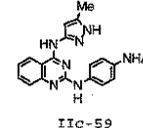
IIC-56



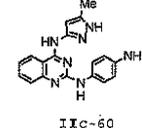
IIC-57



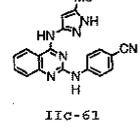
IIC-58



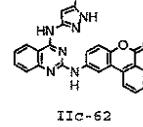
IIC-59



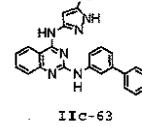
IIC-60



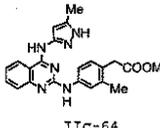
IIC-61



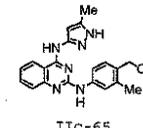
IIC-62



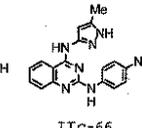
IIC-63



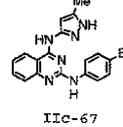
IIC-64



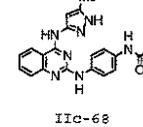
IIC-65



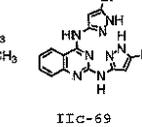
IIC-66



IIC-67



IIC-68



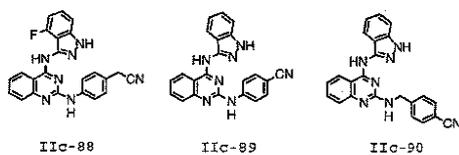
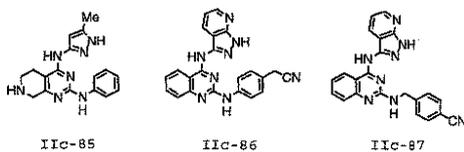
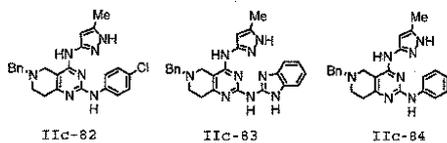
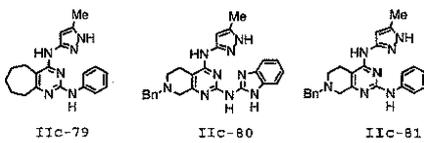
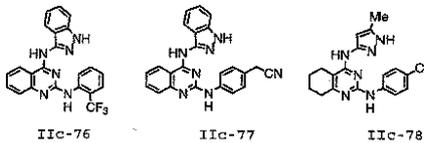
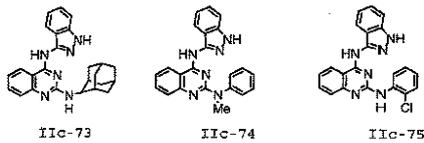
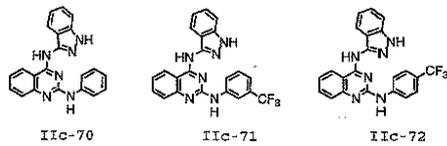
IIC-69

10

20

30

40



10

20

30

別の実施形態において、本発明は、式 I I c、I I c'、または I I c'' の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0182】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いてAurora-2-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c'' の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

40

【0183】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c'' の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0184】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いてGSK-3-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c'' の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

50

【0185】

本発明の1つの局面は、それらを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強し、および/または血液のグルコースレベルを低下させる方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物あるいはその薬学的組成物を患者に投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に有用である。別の方法は、過リン酸化 T a u タンパク質の産生を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行の停止または遅延に有用である。別の方法は、 - カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂症の処置に有用である。

【0186】

本発明の別の局面は、患者における G S K - 3 活性の阻害する方法に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

10

【0187】

本発明の別の局面は、S r c インヒビターを用いて S r c - 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0188】

本発明の別の局面は、患者における S r c 活性の阻害に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

20

【0189】

本発明の別の局面は、E R K - 2 インヒビターを用いて E R K - 2 - 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0190】

本発明の別の局面は、患者における E R K - 2 活性の阻害に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

30

【0191】

本発明の別の局面は、A K T インヒビターを用いて A K T - 媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその薬学的組成物をこのような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する。

【0192】

本発明の別の局面は、患者における A K T 活性の阻害に関し、この方法は、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0193】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、A u r o r a - 2 活性、G S K - 3 活性、S r c 活性、E R K - 2 活性、または A K T 活性の阻害に関し、この方法は、A u r o r a - 2、G S K - 3、S r c、E R K - 2、または A K T を阻害するのに有効な量で、生物学的サンプルと、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の A u r o r a - 2 インヒビター、G S K - 3 インヒビター、S r c インヒビター、E R K - 2 インヒビター、または A K T インヒビターあるいはその薬学的組成物とを接触させる工程を包含する。

40

【0194】

A u r o r a - 2、G S K - 3、S r c、E R K - 2、もしくは A K T の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置に関する上記方法の各々は、好ましくは、上述したように、式 I I c、I I c'、もしくは I I c" の好ましい化合物を用いて実施される。

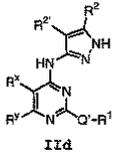
50

【0195】

Aurora - 2 - 媒介性疾患を処置するのに特に有用である別の実施形態は、以下：

【0196】

【化20】



の式 II d の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、10
ここで、

Q' は、 $-C(R^{6'})_2-$ 、1,2-シクロプロパンジイル、1,2-シクロブタンジイル、または1,3-シクロブタンジイルから選択され；

R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、不飽和、または部分不飽和の5~7員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換され；

R^1 は、 $T-(D環)$ であり；

20

$D環$ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5~7員環の単環式環または8~10員環の二環式環であり、上記ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、 $D環$ の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ によって置換され、そして $D環$ の各置換可能な環窒素は、独立して、 $-R^4$ によって置換され；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、 Q' が $-C(R^{6'})_2$ である場合、上記 C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン基は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または

30

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

40

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、縮合した、5~8員の、不飽和または部分不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COC$

50

H_2COR 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)$
 $_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)CO$
 R 、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)$
 $_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)$
 $_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、独立して、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 個の
環原子を有するヘテロアリール環、または 5 ~ 10 個の環原子を有する複素環式環から選
択される、必要に応じて置換された基から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6}
脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から選択され；

各 R^5 は、独立して、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCO$
 R 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON$
 $(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)$
 CO_2 (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-$
 $C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)S$
 $O_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択
され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R$
 $^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C$
 $(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R$
 $^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6$
 $)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C$
 $(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6$
 $)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$
 $-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N$
 $(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり
；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)$
 $_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO$
 $-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-$
 $C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)$
 $=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-$
 $C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)$
 $-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から選択され
るか、あるいは同じ窒素原子上の 2 個の R^6 基がその窒素原子と一緒に、5 ~ 6 員
環のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し；

各 R^6' は、独立して、水素または C_{1-4} 脂肪族基から選択されるか、あるいは、同じ
炭素原子上の 2 個の R^6' が一緒になって、3 ~ 6 員環の炭素環式環を形成し；そして

各 R^7 は、独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択され
るか、あるいは同じ窒素上の 2 個の R^7 がその窒素と一緒に、5 ~ 8 員環のヘテロ
シクリルまたはヘテロアリール環を形成する。

【0197】

R^x および R^y によって形成される好ましい環として、5 員、6 員、または 7 員の不飽和
または部分不飽和の、0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する環が挙げられ、ここで、この R^x /
 R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリミジン環を含む二環式環系を提供する
。式 I Id の好ましいピリミジン環系の例は、以下に示される。

【0198】

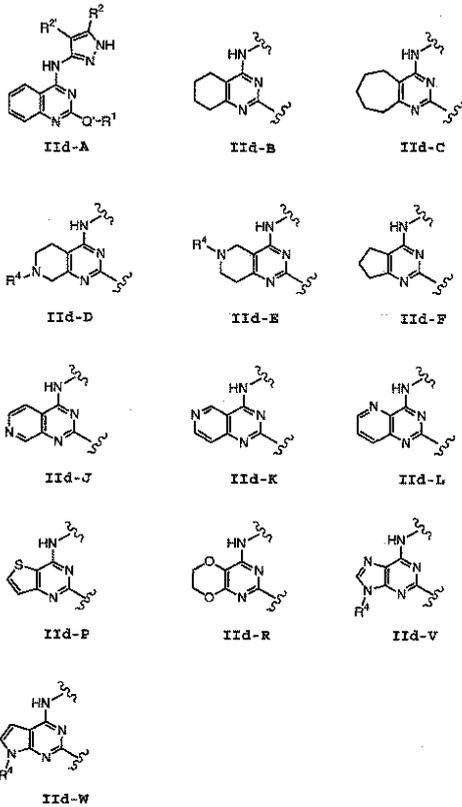
【化 21】

10

20

30

40



10

20

式 I I d のより好ましいピリミジン環系として、I I d - A、I I d - B、I I d - D、I I d - E、I I d - J、I I d - P、および I I d - V が挙げられ、最も好ましくは、I I d - A、I I d - B、I I d - D、I I d - E、および I I d - J が挙げられる。

【0199】

式 I I d の R^x および R^y が一緒になって形成される環は、置換されても置換されなくてもよい。適切な置換基として、- R、- 八口、- O (CH₂)₂₋₄ - N (R⁴)₂、- O (CH₂)₂₋₄ - R、- OR、- N (R⁴) - (CH₂)₂₋₄ - N (R⁴)₂、- N (R⁴) - (CH₂)₂₋₄ - R、- C (=O) R、- CO₂ R、- COCOR、- N O₂、- CN、- S (O) R、- SO₂ R、- SR、- N (R⁴)₂、- CON (R⁴)₂、- SO₂ N (R⁴)₂、- OC (=O) R、- N (R⁴) COR、- N (R⁴) CO₂ (必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族)、- N (R⁴) N (R⁴)₂、- C = NN (R⁴)₂、- C = N - OR、- N (R⁴) CON (R⁴)₂、- N (R⁴) SO₂ N (R⁴)₂、- N (R⁴) SO₂ R、または - OC (=O) N (R⁴)₂ が挙げられ、R および R⁴ は、上に定義される通りである。好ましい R^x / R^y 環置換基として、- 八口、- R、- OR、- COR、- CO₂ R、- CON (R⁴)₂、- CN、- O (CH₂)₂₋₄ - N (R⁴)₂、- O (CH₂)₂₋₄ - R、- NO₂、- N (R⁴)₂、- NR⁴ COR、- NR⁴ SO₂ R、- SO₂ N (R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基である。

30

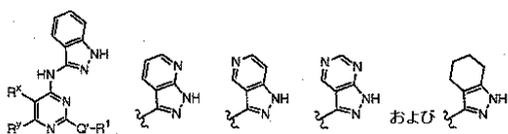
40

【0200】

式 I I d の R² および R^{2'} 基は、一緒になって、縮合環を形成し、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環として、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分不飽和の6員炭素環式環が挙げられる。これらは、以下：

【0201】

【化22】



のピラゾール含有二環式環系を有する式 I I d 化合物に例示される。

【0202】

式 I I d の R^2 / R^2 、縮合環の好ましい置換基として、以下： - 八口、 - $N(R^4)_2$ 、 - C_{1-4} アルキル、 - C_{1-4} - 八口アルキル、 - NO_2 、 - $O(C_{1-4}$ アルキル)、 - $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - CN 、 - $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $OC(O)NH_2$ 、 - $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 - $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 - $C(O)NH_2$ 、および - $CO(C_{1-4}$ アルキル) の 1 つ以上が挙げられ、ここで、この (C_{1-4} アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環式のアシル基である。好ましくは、この (C_{1-4} アルキル) 基は、メチルである。

10

【0203】

式 I I d のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基として、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される、置換または非置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基として、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい R^2 基は、水素である。

20

【0204】

式 I I d の D 環が単環式である場合、好ましい D 環基として、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0205】

式 I I d の D 環が二環式である場合、好ましい二環式 D 環基として、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0206】

式 I I d の D 環の好ましい T - R^5 置換基または V - Z - R^5 置換基として、 - 八口、 - CN 、 - NO_2 、 - $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 - OR 、 - $C(O)R$ 、 - CO_2R 、 - $CONH(R^4)$ 、 - $N(R^4)COR$ 、 - $N(R^4)CO_2R$ 、 - $SO_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^4)SO_2R$ 、 - $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 - $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員環のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員環の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基として、 - Cl 、 - Br 、 - F 、 - CN 、 - CF_3 、 - $COOH$ 、 - $CONHMe$ 、 - $CONHEt$ 、 - NH_2 、 - $NHAc$ 、 - $NHSO_2Me$ 、 - $NHSO_2Et$ 、 - $NHSO_2(n$ -プロピル)、 - $NHSO_2$ (イソプロピル)、 - $NHCOEt$ 、 - $NHCOCH_2NHCH_3$ 、 - $NHCOCH_2N(CO_2t$ -Bu) CH_3 、 - $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 - $NHCO$ (シクロプロピル)、 - $NHCO$ (イソブチル)、 - $NHCOCH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 - $NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 - $NHCOCH_2CH_2CH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 - $NHCO_2$ (t-ブチル)、 - $NH(C_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 - $NHMe$)、 - $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ (例えば、 - NMe_2)、 OH 、 - $O(C_{1-4}$ 脂肪族) (例えば、 - OMe)、 C_{1-4} 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t-ブチル)、および - $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族) が挙げられる。

40

【0207】

50

式 I I d の好ましい Q' 基として、 $-C(R^{6'})_2$ - または 1, 2 - シクロプロパンジイルであり、ここで、各 $R^{6'}$ は、独立して、水素またはメチルから選択される。より好ましい Q' 基は、 $-CH_2-$ である。

【0208】

好ましい式 I I c の化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

(a) R^x および R^y は、それらの介在する原子と一緒にあって、縮合した、不飽和、または部分不飽和の、酸素、硫黄、または窒素から選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員環を形成し、ここで、 R^x および R^y によって形成される上記縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換される；

10

(b) R^1 は、 $T-(D$ 環) であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてここで、上記メチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S-$ によって置き換えられる；

(c) D 環は、5 ~ 7 員環の単環式環であるか、またはアリール環もしくはヘテロアリール環から選択される 8 ~ 10 員環の二環式環である；

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、かつ R^2' は水素であるか；あるいは R^2 および R^2' は一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する；および

(e) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択される。

20

【0209】

式 I I c のより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

(a) R^x および R^y は一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成する；

(b) R^1 は、 $T-(D$ 環) であり、ここで、 T は、原子価結合またはメチレン単位であり、ここで、上記メチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ と置き換えられ、そして D 環は、アリール環またはヘテロアリール環から選択される 5 ~ 6 員環の単環式環または 8 ~ 10 員環の二環式環である；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、かつ R^2' は、水素であり、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員環のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員環の複素環式環から選択される；

30

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員環のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員環のヘテロアリールであり、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-N(R^4)-$ であり、および

(e) Q' は、 $-C(R^{6'})_2$ - または 1, 2 - シクロプロパンジイルであり、ここで、各 $R^{6'}$ は、独立して、水素またはメチルから選択される。

【0210】

式 I I c のさらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の 1 つ以上、そしてより好ましくは、全てを有する：

40

(a) R^x および R^y は、一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成する；

(b) R^1 は、 $T-D$ 環であり、ここで、 T は、原子価結合であり、そして D 環は、5 ~ 6 員環のアリール環またはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素または C_{1-4} 脂肪族であり、 R^2' は、水素である；

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5 ~ 6 員環のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員環のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である；

(e) D 環は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C

50

1 - 6 脂肪族基、-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、または -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される3個までの置換基によって置換され、ここで、Rは、水素、C₁-6脂肪族、フェニル、5~6員環のヘテロアリール環、または5~6員環の複素環式環から選択される；および (f) Q' は、-CH₂-である。

【0211】

式 I I d の代表的な化合物は、以下の表 4 に示される。

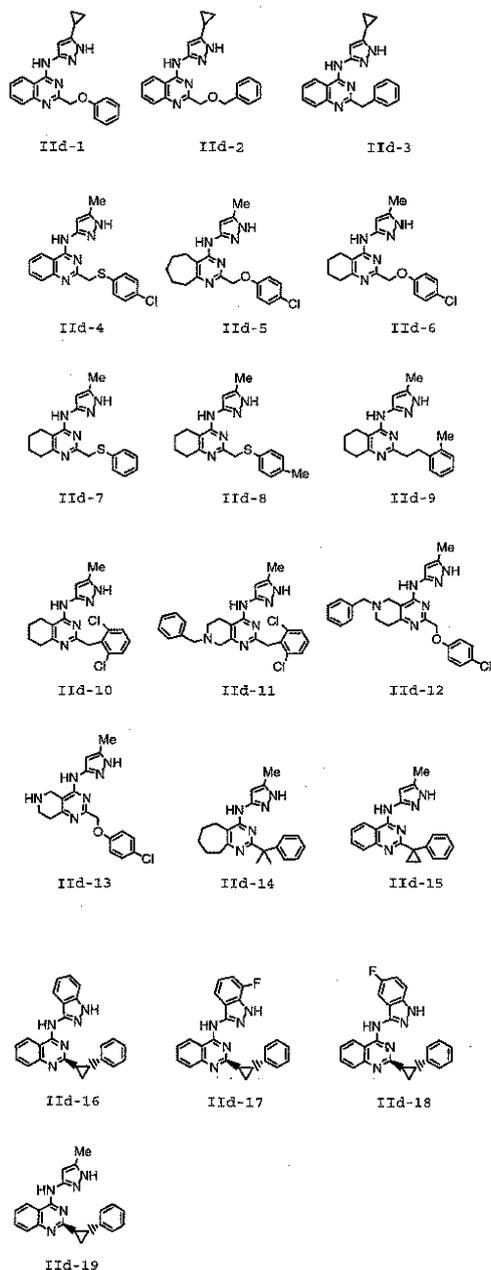
【0212】

10

(表 4)

【0213】

【表 4】



20

30

40

別の実施形態において、本発明は、式 I I d の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0214】

50

本発明の別の局面は、Aurora-2 媒介性疾患を Aurora-2 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0215】

本発明の別の局面は、患者において Aurora-2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に式 I I d の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0216】

本発明の別の局面は、GSK-3 媒介性疾患を、GSK-3 インヒビターを用いて処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

10

【0217】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および/またはグルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強および/またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、その患者に、治療有効量の式 I I d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、高リン酸化 Tauタンパク質の産生の阻害に関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止させるかまたは遅らせる際に有用である。別の方法は、 τ -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は、精神分裂病の処置に有用である。

20

【0218】

本発明の別の局面は、患者において GSK-3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に式 I I d の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0219】

別の方法は、Aurora-2 活性または GSK-3 活性を生物学的サンプルにおいて阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式 I I d の Aurora-2 インヒビターもしくは GSK-3 インヒビターまたはそれらの薬学的組成物と、Aurora-2 または GSK-3 を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0220】

上述の方法の各々は、Aurora-2 もしくは GSK-3 の阻害、またはそれにより軽減される疾患の処置に関し、これは、好ましくは、上記のように、式 I I d の好ましい化合物を用いて行われる。

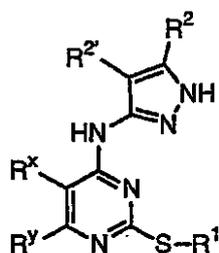
30

【0221】

本発明の別の実施形態は、以下の式 I I I a :

【0222】

【化23】



IIIa

40

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：

R^x および R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ から独立して選択され；

R^1 は、 T - (環 D) であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される 5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、このヘテロアリール環または

50

ヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの置換可能な各環炭素は、独立してオキソ、T-R⁵、またはV-Z-R⁵により置換され、そして環Dの置換可能な各環窒素は、独立して-R⁴により置換され

;

Tは、原子価結合またはC₁-₄アルキリデン鎖であり;

Zは、C₁-₄アルキリデン鎖であり;

Lは、-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)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり

;

R² および R²' は、-R、-T-W-R⁶ から独立して選択されるか、または R² および R²' は、これらの間にある原子と一緒に、5～8員の不飽和もしくは部分的に不飽和の縮合環を形成し、この縮合環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで R² および R²' により形成されるこの縮合環の置換可能な各環炭素は、八口、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷、または-V-R⁶ により独立して置換され、そして R² および R²' により形成されるこの縮合環の置換可能な各環窒素は、R⁴ により独立して置換され;

R³ は、-R、-八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-COCOR、-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脂肪族)、-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、または-OC(=O)N(R⁷)₂ から選択され;

各 R は、水素、または C₁-₆ 脂肪族、C₆-₁₀ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換される基から独立して選択され;

各 R⁴ は、-R⁷、-COR⁷、-CO₂ (必要に応じて置換される C₁-₆ 脂肪族)、-CON(R⁷)₂、または-SO₂R⁷ から独立して選択され;

各 R⁵ は、-R、八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換される C₁-₆ 脂肪族)、-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、または-OC(=O)N(R⁴)₂ から独立して選択され

;

Vは、-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)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり

;

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換される C_1-4 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一窒素原子上の2つの R^6 基が、その窒素原子と一緒になって5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換される C_1-6 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一窒素上の2つの R^7 が、その窒素と一緒になって5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0223】

式IIIIaの好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_1-4 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0224】

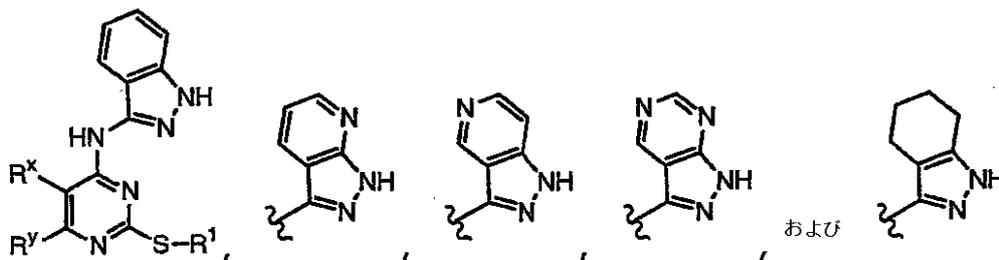
式IIIIaの好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、以下が挙げられる：2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されるフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換フェニル）。

【0225】

式IIIIaの R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を与える。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系：

【0226】

【化24】



を有する式IIIIa化合物において例示される。

【0227】

式IIIIaの $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-$ 八口、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_1-4$ アルキル、 $-C_1-4$ 八口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_1-4$ アルキル)、 $-CO_2(C_1-4$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C$

$C_1 - 4$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2$ ($C_1 - 4$ アルキル)、 $-NHC(O)$ ($C_1 - 4$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO$ ($C_1 - 4$ アルキル) (ここで、($C_1 - 4$ アルキル) は、直鎖、分枝、または環状のアルキル基である)。好ましくは、($C_1 - 4$ アルキル) 基は、メチルである。

【0228】

式 III a のピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは $C_1 - 6$ 脂肪族基から選択される、置換された基または無置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい R^2 基は、水素である。

10

【0229】

式 III a の環 D が、単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0230】

式 III a の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

20

【0231】

式 III a の環 D 上において、好ましい $T - R^5$ 置換基または $V - Z - R^5$ 置換基としては、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換される $C_1 - 6$ 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素、 $C_1 - 6$ 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO_2Et$ 、 $-NHSO_2$ (*n*-プロピル)、 $-NHSO_2$ (イソプロピル)、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCO$ (シクロプロピル)、 $-NHCO$ (イソブチル)、 $-NHCOCH_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、 $-NHCO_2$ (*t*-ブチル)、 $-NHMe$ のような $-NH(C_1 - 4$ 脂肪族)、 $-NMe_2$ のような $-N(C_1 - 4$ 脂肪族) $_2$ 、 OH 、 $-OMe$ のような $-O(C_1 - 4$ 脂肪族)、 $C_1 - 4$ 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または *t*-ブチル)、および $-CO_2$ ($C_1 - 4$ 脂肪族) が挙げられる。

30

40

【0232】

好ましい式 III a の化合物は、以下の (a) ~ (e) からなる群から選択される特徴のうちの一つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 - 4$ 脂肪族基である；

(b) R^y は、 $T - R^3$ または $L - Z - R^3$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である；

(c) R^1 は、 $T -$ (環 D) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位である；

(d) 環 D は、5~7員の単環式または8~10員の二環式の、アリール環またはヘテロ

50

アリール環である；ならびに

(e) R^2 が $-R$ もしくは $-T-W-R^5$ であり、かつ $R^{2'}$ が水素であるか、または R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって、必要に応じて置換されるベンゾ環を形成する。

【0233】

式 III a のより好ましい化合物は、以下 (a) ~ (e) からなる群から選択される特徴の1つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または5~6員のヘテロシクリル、フェニル、もしくは5~6員のヘテロアリールから選択される；

10

(b) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合である；

(c) 環 D は、5~6員の単環式または8~10員の二環式の、アリールまたはヘテロアリール環である；

(d) R^2 が $-R$ であり、そして $R^{2'}$ が水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される；ならびに

(e) L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0234】

式 III a のさらにより好ましい化合物は、以下 (a) ~ (d) からなる群から選択される特徴の1つ以上、およびより好ましくは全てを有する：

20

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミド (acetimido) である；

(b) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されるフェニル、またはメトキシメチルから選択される；

(c) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5~6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環 D は、 $-八口$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される1~2の基で必要に応じて置換される；ならびに

30

(d) R^2 は、水素または置換もしくは無置換の C_{1-6} 脂肪族であり、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である。

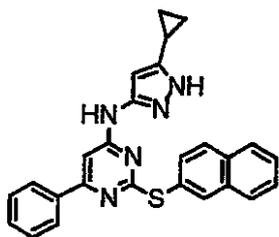
【0235】

式 III a の代表的な化合物は、以下の表5に示される。

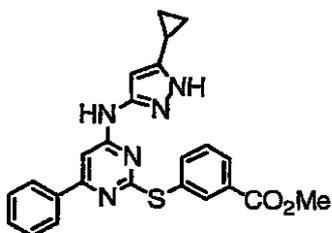
【0236】

【表5】

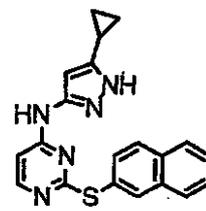
表 5.



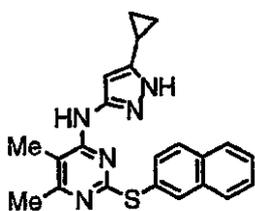
IIIa-1



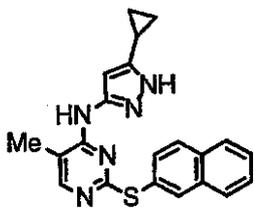
IIIa-2



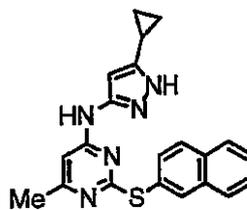
IIIa-3



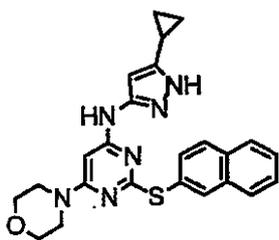
IIIa-4



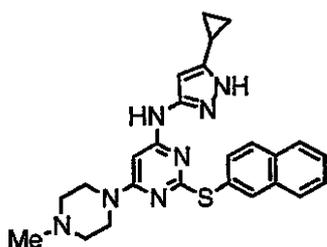
IIIa-5



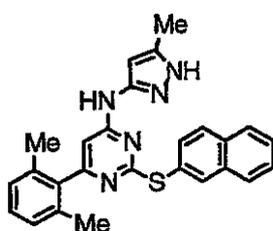
IIIa-6



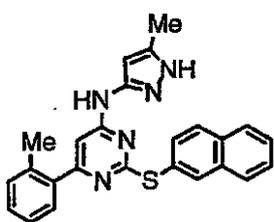
IIIa-7



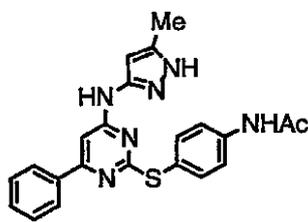
IIIa-8



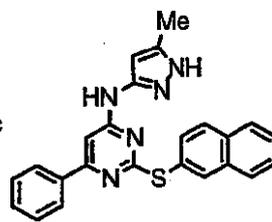
IIIa-9



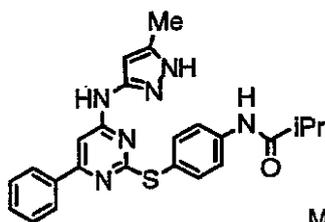
IIIa-10



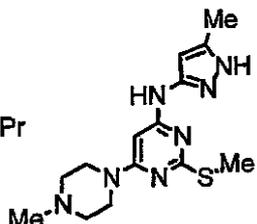
IIIa-11



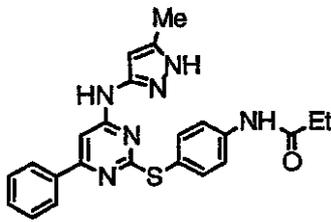
IIIa-12



IIIa-13



IIIa-14



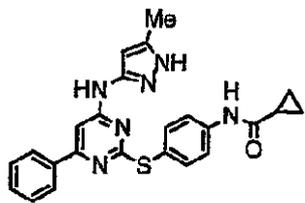
IIIa-15

10

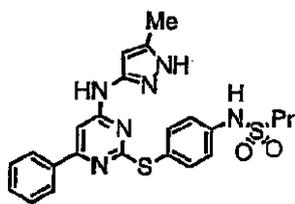
20

30

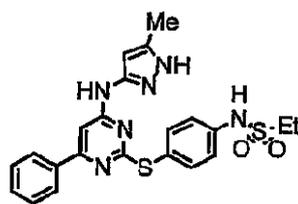
40



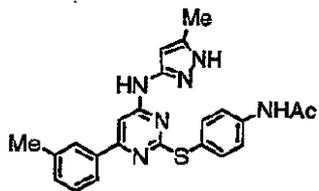
IIIa-16



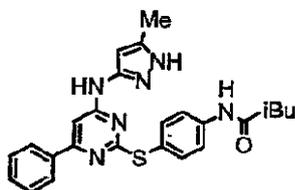
IIIa-17



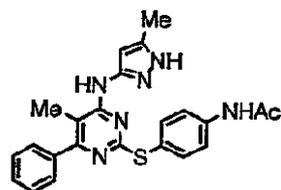
IIIa-18



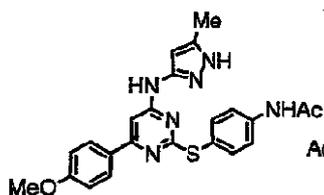
IIIa-19



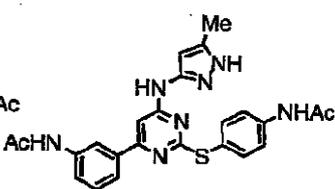
IIIa-20



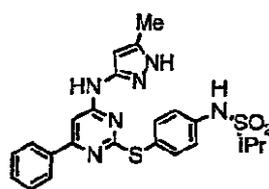
IIIa-21



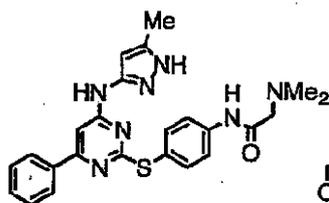
IIIa-22



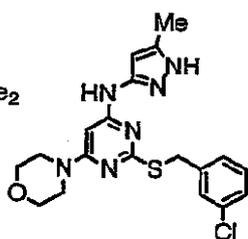
IIIa-23



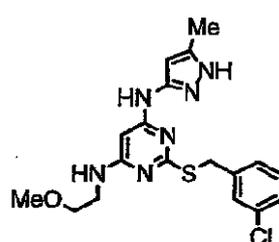
IIIa-24



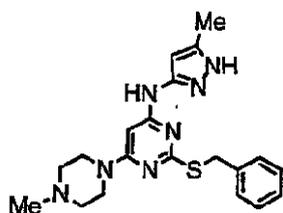
IIIa-25



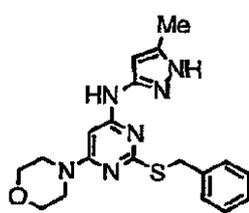
IIIa-26



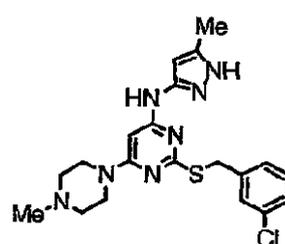
IIIa-27



IIIa-28



IIIa-29



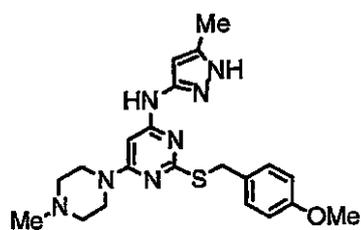
IIIa-30

10

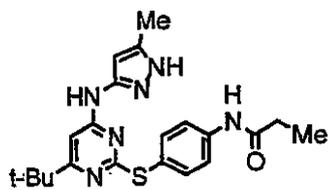
20

30

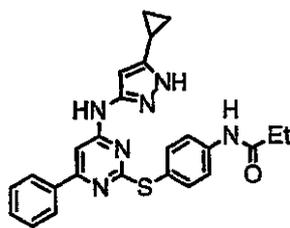
40



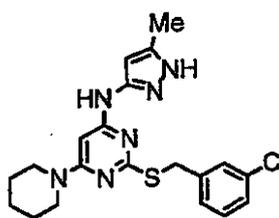
IIIa-31



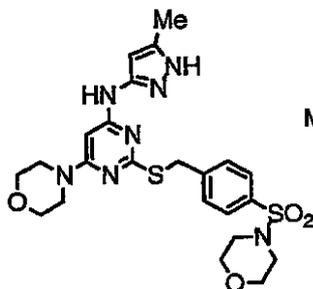
IIIa-32



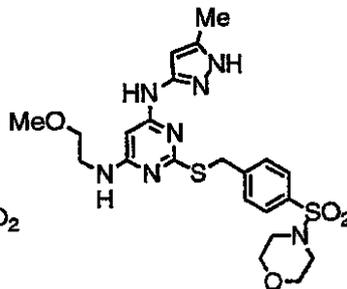
IIIa-33



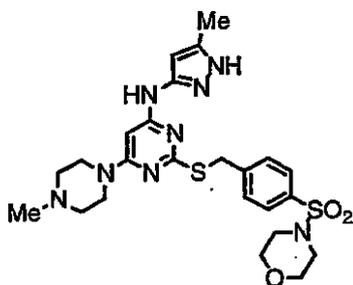
IIIa-34



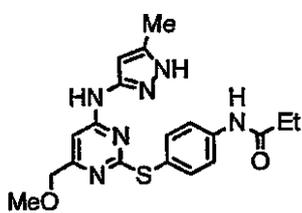
IIIa-35



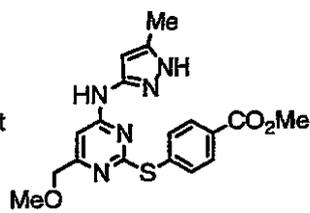
IIIa-36



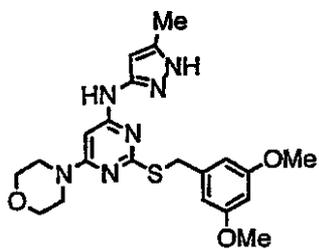
IIIa-37



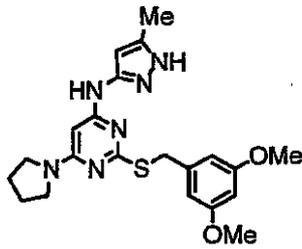
IIIa-38



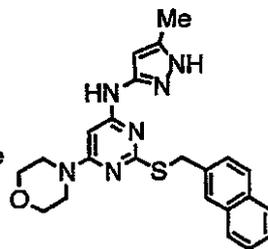
IIIa-39



IIIa-40



IIIa-41

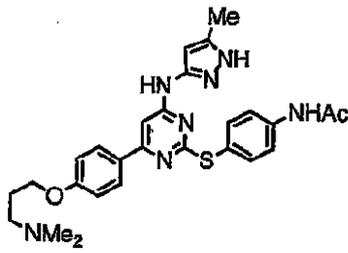


IIIa-42

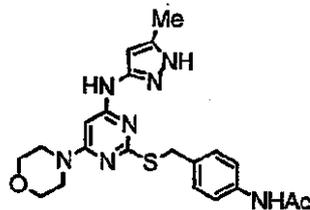
10

20

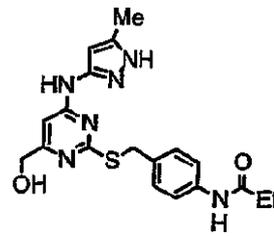
30



IIIa-43



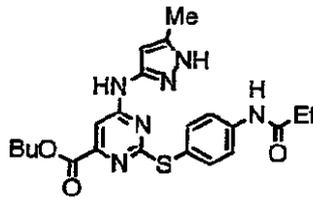
IIIa-44



IIIa-45



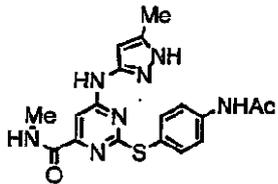
IIIa-46



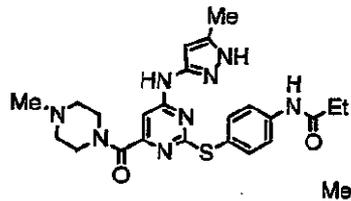
IIIa-47



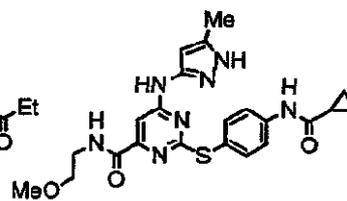
IIIa-48



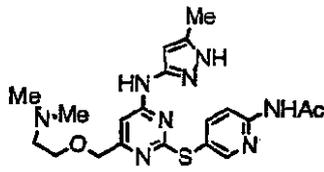
IIIa-49



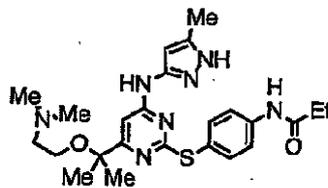
IIIa-50



IIIa-51



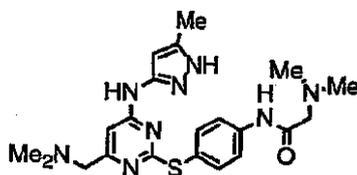
IIIa-52



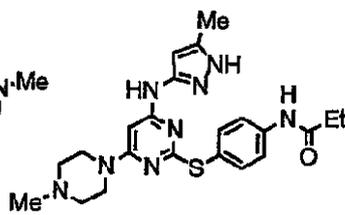
IIIa-53



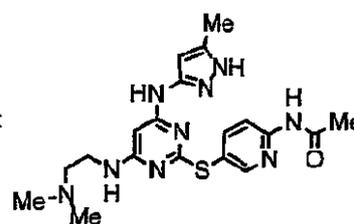
IIIa-54



IIIa-55



IIIa-56



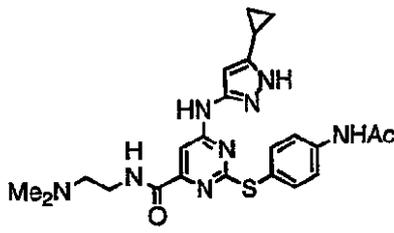
IIIa-57

10

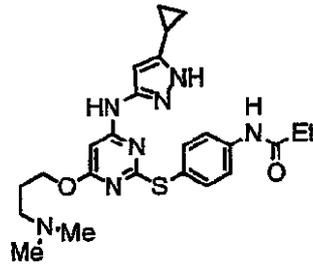
20

30

40



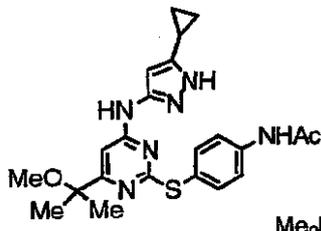
IIIa-58



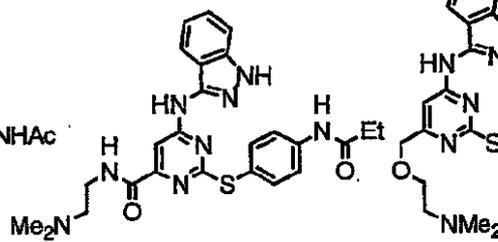
IIIa-59



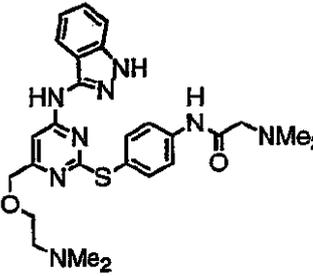
IIIa-60



IIIa-61



IIIa-62



IIIa-63

10

20

別の実施形態において、本発明は、式 III a の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0237】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いてAurora-2媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 III a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0238】

本発明の別の局面は、患者においてAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に、式 III a の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

30

【0239】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いてGSK-3媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 III a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0240】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および/またはグルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強および/またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、その患者に、治療有効量の式 III a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、高リン酸化Tauタンパク質の産生の阻害に関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止させるかまたは遅らせる際に有用である。別の方法は、-カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は、精神分裂病の処置に有用である。

40

【0241】

本発明の別の局面は、患者においてGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に式 III a の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0242】

本発明の別の局面は、Srcインヒビターを用いて、Src媒介性疾患を処置または予防

50

する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 I I I a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0243】

本発明の別の局面は、患者においてSrc活性を阻害する方法に関し、この方法は、その患者に式 I I I a の化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0244】

別の方法は、生物学的サンプルにおけるAurora-2活性、GSK-3活性、またはSrc活性を阻害することに関し、この方法は、その生物学的サンプルを、式 I I I a のAurora-2インヒビター、GSK-3インヒビターもしくはSrcインヒビター、またはそれらの薬学的組成物と、Aurora-2、GSK-3、またはSrcを阻害するの

10

【0245】

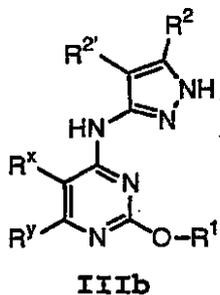
のに有効な量で接触させる工程を包含する。
Aurora-2、GSK-3、もしくはSrcの阻害、またはこれらにより軽減される疾患の処置に関する、上述の方法の各々は、好ましくは、上記のような、式 I I I a の好ましい化合物を用いて行われる。

【0246】

本発明の別の実施形態は、下式 I I I b :

【0247】

【化25】



20

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、式中：

30

R^x および R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ から独立して選択され；

R^1 は、 $T-(\text{環D})$ であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される5~7員の単環式環または8~10員の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの置換可能な各環炭素は、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ により独立して置換され、そして環Dの置換可能な各環窒素は、 $-R^4$ により独立して選択され；

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

40

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

50

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間にある原子と一緒に、5～8員の不飽和もしくは部分的に不飽和の縮合環を形成し、この縮合環は、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の置換可能な各環炭素は、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ により独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ により形成されるこの縮合環の置換可能な各環窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-CO(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換される基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素もしくは必要に応じて置換される C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素原子上の2つの R^6 基が、その窒素原子と一緒に、5～6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

各 R^7 は、水素もしくは必要に応じて置換される C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同じ窒素上の2つの R^7 が、その窒素と一緒に、5～8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0248】

式 I I I b の好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ

、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0249】

式 I I I b の好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、以下が挙げられる：2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されるフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換フェニル）。

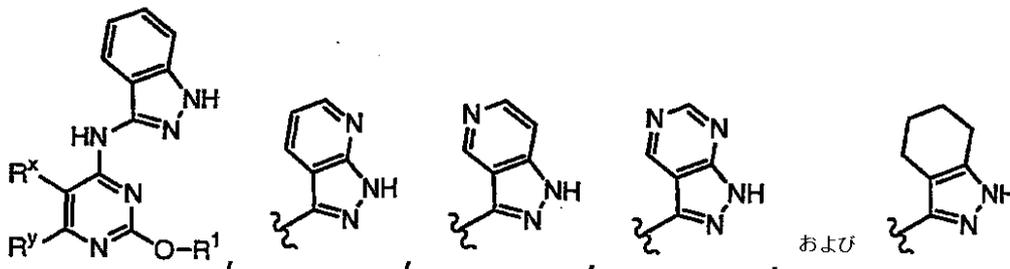
10

【0250】

式 I I I b の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を与える。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員の炭素環式環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系：

【0251】

【化26】



20

を有する式 I I I b の化合物において例示される。

30

【0252】

式 I I I b の $R^2 / R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-$ 八口、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ 八口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル)（ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖基、分枝基、または環式アルキル基である）。好ましくは、この $(C_{1-4}$ アルキル)基は、メチルである。

【0253】

式 I I I b のピラゾール環構造が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基または非置換基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

40

【0254】

式 I I I b の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0255】

式 I I I b の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テト

50

ラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1, 8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0256】

式 I I I b の環 D において、好ましい T - R⁵ 置換基または V - Z - R⁵ 置換基としては、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族基、- 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、および - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ (ここで、R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリアル環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される) が挙げられる。より好ましい R⁵ 置換基としては、- Cl、- Br、- F、- CN、- CF₃、- COOH、- CONHMe、- CONHEt、- NH₂、- NHAc、- NHSO₂Me、- NHSO₂Et、- NHSO₂(*n*-プロピル)、- NHSO₂(イソプロピル)、- NHCOEt、- NHCOCH₂NHCH₃、- NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、- NHCOCH₂N(CH₃)₂、- NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、- NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、- NHCO(シクロプロピル)、- NHC(O)(イソブチル)、- NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCO₂(*t*-ブチル)、- NH(C₁ - 4 脂肪族) (例えば、- NHMe)、- N(C₁ - 4 脂肪族)₂ (例えば、- NMe₂)、OH、- O(C₁ - 4 脂肪族) (例えば、- OMe)、C₁ - 4 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または *t*-ブチル) および - CO₂(C₁ - 4 脂肪族) が挙げられる。

10

20

【0257】

好ましい式 I I I b 化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 つ以上、より好ましくは、全てを有する：

- (a) R^x は、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、または C₁ - 4 脂肪族基である；
- (b) R^y は、T - R³ または L - Z - R³ であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R³ は、- R、- N(R⁴)₂、または - OR である；
- (c) R¹ は、T - (環 D) であり、ここで、T が原子価結合またはメチレン単位である；
- (d) 環 D は、5 ~ 7 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリアル環またはヘテロアリアル環である；そして
- (e) R² が、- R または - T - W - R⁶ であり、そして R² ' が水素であるか、R² および R² ' が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

30

【0258】

式 I I I b のより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の 1 つ以上、より好ましくは、全てを有する：

- (a) R^y は、T - R³ または L - Z - R³ であり、ここで、T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R³ は、- R、- OR、または - N(R⁴)₂ であり、ここで、R は、水素、C₁ - 6 脂肪族基、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリアルから選択される；
- (b) R¹ は、T - (環 D) であり、ここで、T が、原子価結合である；
- (c) 環 D は、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリアル環またはヘテロアリアル環である；
- (d) R² が、- R であり、そして R² ' が水素であり、ここで、R は、水素、C₁ - 6 脂肪族基、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリアル環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される；そして

40

50

(e) Lは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-である。

【0259】

式III bのさらにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好ましくは、全てを有する：

(a) R^xは、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトイミドである；

(b) R^yは、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；

(c) R¹は、T-(環D)であり、ここで、Tが、原子価結合であり、そして環Dは、5~6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで、環Dは、-八口、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-CO₂R、-CONH(R⁴)、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂である；そして

(d) R²は、水素あるいは置換されたC₁₋₆脂肪族または非置換のC₁₋₆脂肪族であり、そしてLが、-O-、-S-、または-NH-である。

10

【0260】

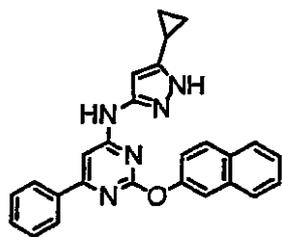
式III bの代表的な化合物は、表6で以下に示される。

20

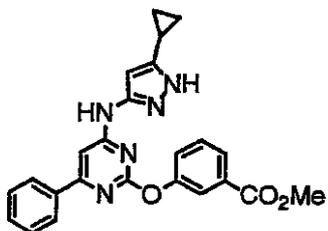
【0261】

【表6】

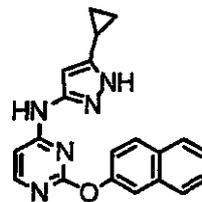
表 6.



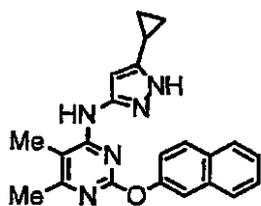
IIIIb-1



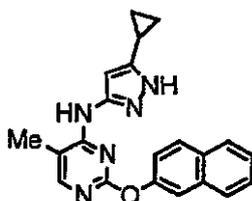
IIIIb-2



IIIIb-3



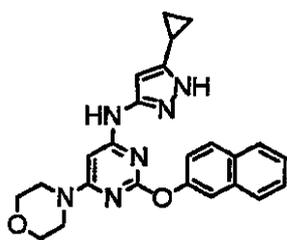
IIIIb-4



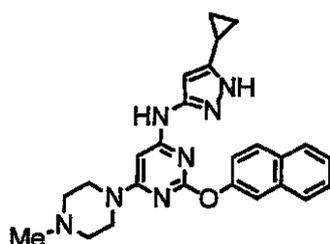
IIIIb-5



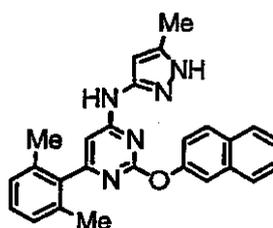
IIIIb-6



IIIIb-7



IIIIb-8

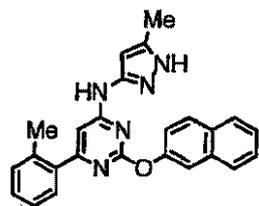


IIIIb-9

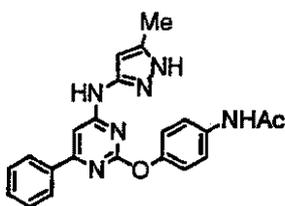
10

20

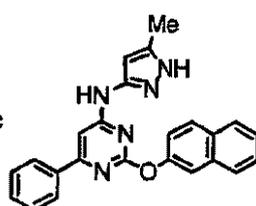
30



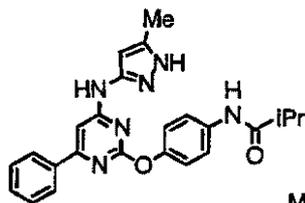
IIIb-10



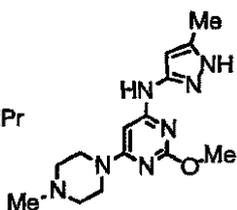
IIIb-11



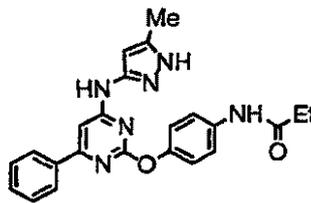
IIIb-12



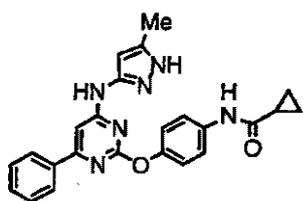
IIIb-13



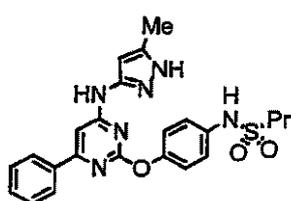
IIIb-14



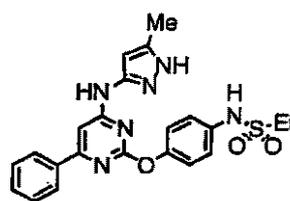
IIIb-15



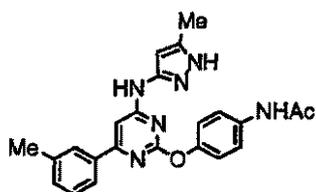
IIIb-16



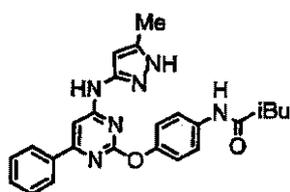
IIIb-17



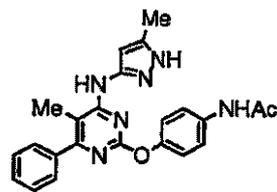
IIIb-18



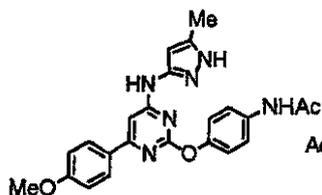
IIIb-19



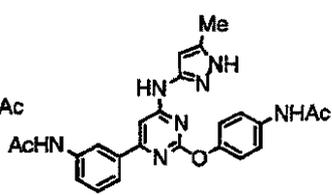
IIIb-20



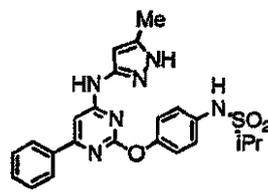
IIIb-21



IIIb-22



IIIb-23



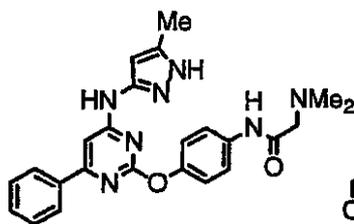
IIIb-24

10

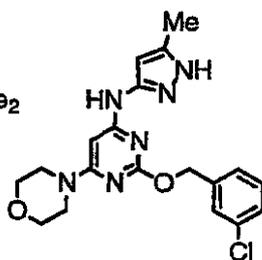
20

30

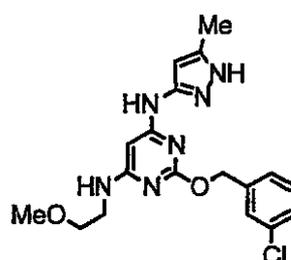
40



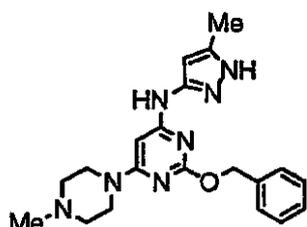
IIIb-25



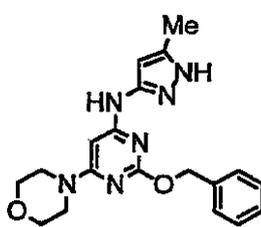
IIIb-26



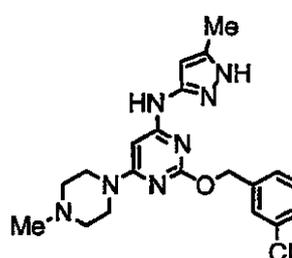
IIIb-27



IIIb-28



IIIb-29



IIIb-30

別の実施形態において、本発明は、式 III b の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。 20

【0262】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いて、Aurora-2媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 III b の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

【0263】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 III b の化合物またはこの化合物を含む薬学的組成物を投与することを包含する。

【0264】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いた、GSK-3媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式 III b の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。 30

【0265】

本発明の1つの局面は、必要性な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして/またはグルコースの血中レベルを低下する方法に関し、この方法は、この患者に、治療有効量の式 III b の化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、過リン酸化(hyperphosphorylated) Tauタンパク質の産生を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させることに有用である。別の方法は、-カテニンのリン酸化を阻害することに関連し、これは、精神分裂病を処置するのに有用である。 40

【0266】

本発明の別の局面は、患者のGSK-3活性を阻害する方法に関し、これは、患者に、式 III b の化合物またはこの化合物を含む組成物を投与することを包含する。

【0267】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、Aurora-2活性またはGSK-3活性を阻害することに関し、これは、この生物学的サンプルに、式 III b のAurora-2インヒビターまたはGSK-3インヒビターあるいはそれらの薬学的組成物を、Aurora-2またはGSK-3を阻害するのに有用な量で接触することを包含する。

【0268】

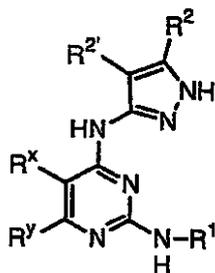
Aurora-2もしくはGSK-3の阻害、またはそれによって軽減される疾患の処置に関する上記方法のそれぞれは、好ましくは、上記のように、式IIIbの好ましい化合物を用いて実施される。

【0269】

本発明の別の実施形態は、式IIIc：

【0270】

【化27】



IIIc

10

の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで：

R^x および R^y は、独立して、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ から選択され；

R^1 は、 T -（環D）であり；

20

環Dは、5～7員の単環式または8～10員の二環式の環であり、これは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択され、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素またはイオウから選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^5$ 、または $V-Z-R^5$ によって置換され、そして環Dの各置換可能な環窒素は、独立して $-R^4$ で置換され；

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

30

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、それらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素、またはイオウから選択される0～3の環ヘテロ原子を有する、縮合した5～8員の不飽和または部分的に飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの縮合環の各置換可能な環炭素は、独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されるこの環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

40

R^3 は、 $-R$ 、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

50

それぞれのRは、独立して、水素、あるいはC₁-₆脂肪族基、C₆-₁₀アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5~10個の環原子を有するヘテロシクリルから選択される必要に応じて置換される基から選択され；

それぞれのR⁴は、独立して、-R⁷、-COR⁷、-CO₂（必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族基）、-CON(R⁷)₂、または-SO₂R⁷から選択され；

それぞれのR⁵は、独立して、-R、-八口、-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（必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族）、-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、または-OC(=O)N(R⁴)₂から選択され；

Vは、-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)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

Wは、-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)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-、または-CON(R⁶)-であり；

それぞれのR⁶は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC₁-₄脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つのR⁶基は、窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

それぞれのR⁷は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族基から選択されるか、あるいは同じ窒素原子上の2つのR⁷基は、窒素原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0271】

式IIIcの好ましいR^x基としては、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁-₄脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0272】

式IIIcの好ましいR^y基としては、T-R³またはL-Z-R³が挙げられ、ここで、Tは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-、-(R⁶)₂O-、-CO-であり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである。好ましいR^y基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換フェ

10

20

30

40

50

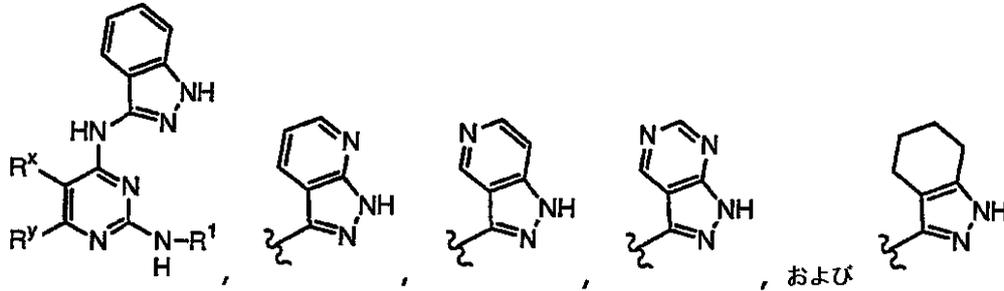
ニル)が挙げられる。

【0273】

式IIICの R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環構造を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環構造を有する以下の式IIIC化合物で例示される：

【0274】

【化28】



10

式IIICの R^2 / $R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：-ハロ、- $N(R^4)_2$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1-4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、-CN、- $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、および- $CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖基、分枝基、または環式アルキル基である)。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル)基は、メチルである。

20

【0275】

式IIICのピラゾール環構造が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基または非置換基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクルプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

30

【0276】

式IIICの環Dが単環式である場合、好ましい環D基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0277】

式IIICの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

40

【0278】

式IIICの環Dにおいて、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、-ハロ、-CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)CO_2R$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および- $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ (ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される)が挙げられる。より好ましい R^5 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、- CF_3 、-

50

COOH、-CONHMe、-CONHt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、
 -NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、
 -NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)
 CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-
 NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO
 O(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH
 2(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)
 、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-
 N(C₁₋₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄脂肪族)(例え
 ば、-OMe)、C₁₋₄脂肪族(メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、ま
 たはt-ブチル)および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。

10

【0279】

好ましい式IIIcの化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、より好
 ましくは、全てを有する：

- (a) R^xは、水素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁₋₄
 脂肪族基である；
 (b) R^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは、原子価結合またはメ
 チレンであり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである；
 (c) R¹は、T-(環D)であり、ここで、Tが原子価結合またはメチレン単位である
 ；
 (d) 環Dは、5～7員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロア
 リール環である；そして
 (e) R²が、-Rまたは-T-W-R⁶であり、そしてR^{2'}が水素であるか、R²お
 よびR^{2'}が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

20

【0280】

式IIIcのより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以上、よ
 り好ましくは、全てを有する：

- (a) R^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは、原子価結合またはメ
 チレンであり、そしてR³は、-R、-OR、または-N(R⁴)₂であり、ここで、R
 は、C₁₋₆脂肪族基、または5～6員のヘテロシクリル、フェニル、または5～6員の
 ヘテロアリールから選択される；
 (b) R¹は、T-(環D)であり、ここで、Tが、原子価結合である；
 (c) 環Dは、5～6員の単環式または8～10員の二環式のアリール環またはヘテロア
 リール環である；
 (d) R²が、-Rであり、そしてR^{2'}が水素であり、ここで、Rは、水素、C₁₋₆
 脂肪族基、フェニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選
 択される；そして
 (e) Lは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-である。

30

【0281】

式IIIcのさらにより好ましい化合物は、以下からなる群より選択される特徴の1つ以
 上、より好ましくは、全てを有する：

- (a) R^xは、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチ
 ルアミノ、またはアセトイミドである；
 (b) R^yは、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニ
 ル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アル
 コキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アル
 キルアミノアルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換
 されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；
 (c) R¹は、T-(環D)であり、ここで、Tが、原子価結合であり、そして環Dは、
 5～6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで、環Dは、-八口、-CN

40

50

、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ である；そして

(d) R^2 は、水素あるいは置換された C_{1-6} 脂肪族または非置換の C_{1-6} 脂肪族であり、そして L が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、または $-\text{NH}-$ である。

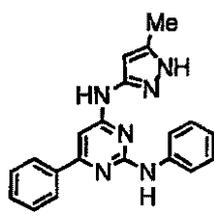
【0282】

式IIIcの代表的な化合物は、表7で以下に示される。

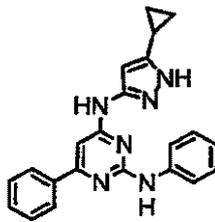
【0283】

【表7】

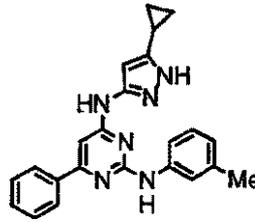
表 7.



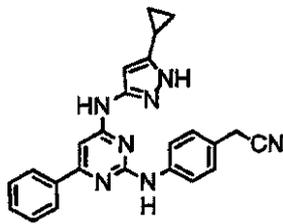
IIIc-1



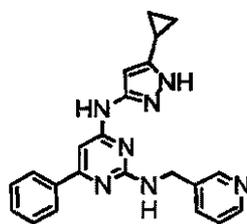
IIIc-2



IIIc-3



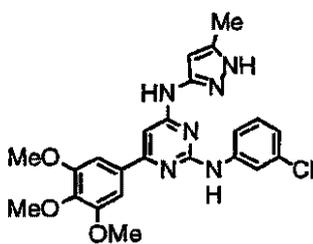
IIIc-4



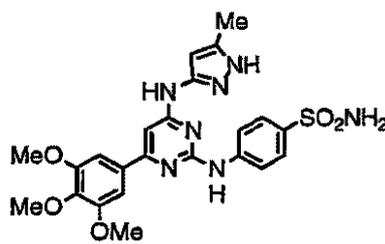
IIIc-5



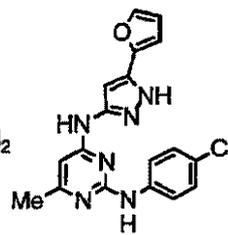
IIIc-6



IIIc-7



IIIc-8



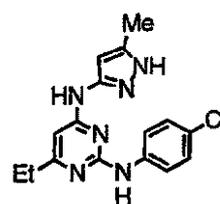
IIIc-9



IIIc-10



IIIc-11



IIIc-12

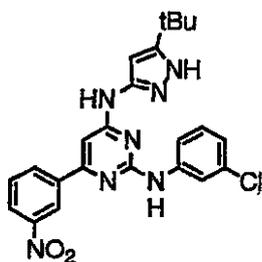
10

20

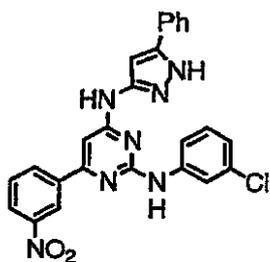
30

40

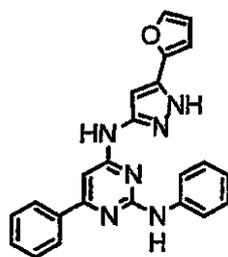
50



IIIc-13



IIIc-14

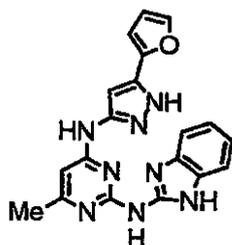


IIIc-15

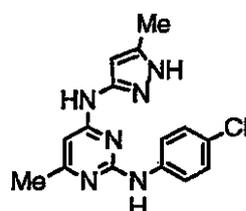
10



IIIc-16

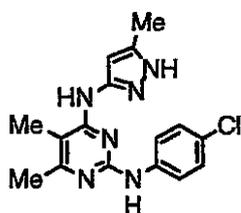


IIIc-17

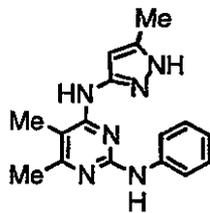


IIIc-18

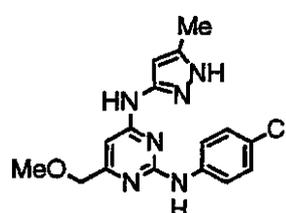
20



IIIc-19

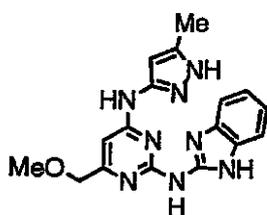


IIIc-20

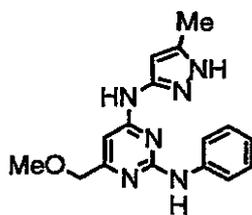


IIIc-21

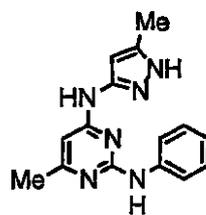
30



IIIc-22

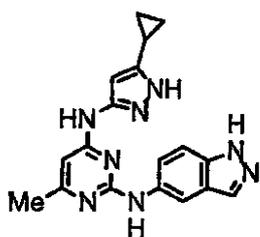


IIIc-23

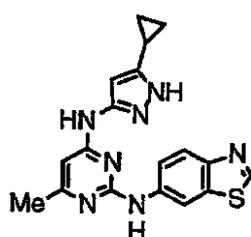


IIIc-24

40



IIIc-25



IIIc-26

別の実施形態において、本発明は、式 III c の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【 0 2 8 4 】

50

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いて、Aurora-2媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式IIIcの化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

【0285】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式IIIcの化合物またはその化合物を含む薬学的組成物を投与することを包含する。

【0286】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いた、GSK-3媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式IIIcの化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

10

【0287】

本発明の1つの局面は、必要性な患者において、グリコーゲン合成を増強し、そして/またはグルコースの血中レベルを低下する方法に関し、この方法は、この患者に、治療有効量の式IIIcの化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、過リン酸化Tauタンパク質の産生を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させることに有用である。別の方法は、 τ -カテニンのリン酸化を阻害することに関連し、これは、精神分裂病を処置するのに有用である。

【0288】

本発明の別の局面は、患者のGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式IIIcの化合物またはこの化合物を含む組成物を投与することを包含する。

20

【0289】

本発明の別の局面は、Srcインヒビターを用いて、Src媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な患者に、治療有効量の式IIIcの化合物またはその薬学的組成物を投与することを包含する。

【0290】

本発明の別の局面は、患者におけるSrc活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式IIIcの化合物またはその化合物を含む薬学的組成物を投与することを包含する。

30

【0291】

別の方法は、生物学的サンプルにおいて、Aurora-2活性、GSK-3活性、またはSrc活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルに、式IIIcのAurora-2インヒビター、GSK-3インヒビター、またはSrcインヒビターあるいはそれらの薬学的組成物を、Aurora-2、GSK-3またはSrcに有効な量で接触することを包含する。

【0292】

Aurora-2、GSK-3またはSrcの阻害、あるいはそれによって緩和される疾患の処置に関する上述の方法の各々は、好ましくは、上記に記載の式IIIcの好ましい化合物を用いて実施される。

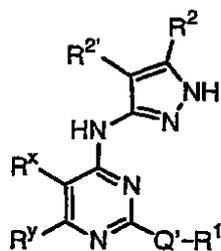
40

【0293】

本発明の別の実施形態は、式III dの化合物：

【0294】

【化29】



IIIId

あるいはその化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで：

Q' は、 $-C(R^6)_{2-}$ 、1,2-シクロプロパンジイル、1,2-シクロブタンジイルまたは1,3-シクロブタンジイルから選択され；

R^x および R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ より独立して選択され；

R¹ は $T-(環D)$ であり；

環Dは、5～7員の単環式環、あるいはアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される8～10員の二環式環であり、前記ヘテロアリール環または前記ヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子有し、ここで、環Dの各々の置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^5$ または $V-Z-R^5$ により独立して置換され、そして環Dの各々の置換可能な環窒素は、 $-R^4$ により独立して置換され；

Tは、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、Q'が $-C(R^6)_{2-}$ の場合、前記の C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH$
 SO_2- 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ または $-NHCO_2-$ により、必要に応じて置換され；

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_{2-}O-$ 、 $-C(R^6)_{2-}S-$ 、 $-C(R^6)_{2-}SO-$ 、 $-C(R^6)_{2-}SO_2-$ 、 $-C(R^6)_{2-}SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_{2-}N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_{2-}N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_{2-}N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_{2-}N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_{2-}N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R² および R^{2'} は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ より独立して選択されるか、またはR² およびR^{2'} は、それらの間にある原子と一緒になって5～8員の、不飽和または部分的に不飽和の、縮合環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R² およびR^{2'} により形成される、前記縮合環の各々の置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ により独立して置換され、そして、R² およびR^{2'} により形成される前記環の各々の置換可能な環窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R³ は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COC$
 H_2COR 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_{2-}$ 、 $-CON(R^7)_{2-}$ 、 $-SO_2N(R^7)_{2-}$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)CO$
 R 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}脂肪族)$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_{2-}$ 、 $-C=NN(R^4)_{2-}$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_{2-}$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_{2-}$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_{2-}$ より選択され；

各Rは、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環または5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され

10

20

30

40

50

る、必要に応じて置換された基から、独立して選択され；

各々の R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ より独立して選択され；

各々の R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

10

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ または $-CON(R^6)-$ であり；

20

各々の R^6 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素原子上の 2 つの R^6 基が、その窒素原子と一緒に、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各々の R^6 は、水素、または C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一炭素原子上の 2 つの R^6 が、一緒に、3 ~ 6 員の炭素環式環を形成し；そして

30

各々の R^7 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素上の 2 つの R^7 が、その窒素と一緒に、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成する。

【0295】

式 I I I d の好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、あるいは C_{1-4} 脂肪族基 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピルまたはイソプロピル) が挙げられる。

【0296】

式 I I I d の好ましい R^y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここで、T は原子価結合またはメチレンであり、L は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ (例えば、メトキシエチルアミノ)、アルコキシアルキル (例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル)、アルキルアミノあるいはジアルキルアミノ (例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ)、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ (例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ)、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル (例えば、フェニルまたはハロ置換されたフェニル) が挙げられる。

40

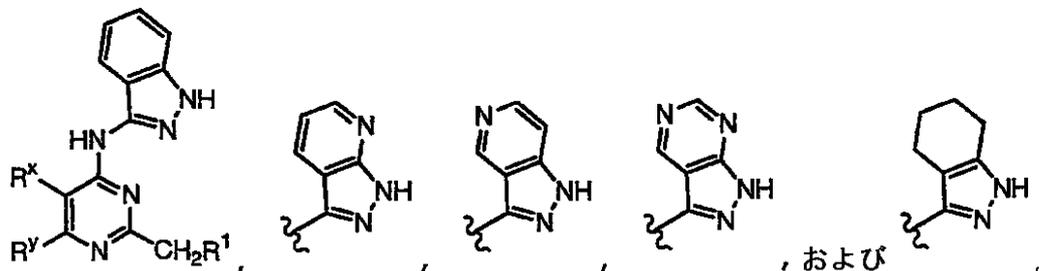
50

【0297】

式 I I I d の R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従ってピラゾール環を含む二環式の環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員カルボシクロ環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有する二環式の環系：

【0298】

【化30】



10

を含む式 I I I d の化合物において例示される。

【0299】

式 I I I d の R^2 / $R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基は、以下のうちの1つ以上を含む：
 - 八口、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ および $-CO(C_{1-4}$ アルキル)、ここで、この $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖状、分枝状または環状のアルキル基である。好ましくは、この $(C_{1-4}$ アルキル) 基はメチルである。

20

【0300】

式 I I I d のピラゾール環系が単環式の場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基または無置換の基が挙げられる。このような好ましい R^2 基としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、i-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

30

【0301】

式 I I I d の環 D が単環式である場合、好ましい環 D 基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルが挙げられる。

【0302】

式 I I I d の環 D が二環式である場合、好ましい二環式環 D 基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ [b] フリル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

40

【0303】

式 I I I d の環 D 上において、好ましい T- R^5 置換基または V-Z- R^5 置換基としては、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。さらに好ましい R^5 置換基としては、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、

50

-NH₂SO₂Et、-NH₂SO₂(n-プロピル)、-NH₂SO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁-₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁-₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁-₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁-₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および-CO₂(C₁-₄脂肪族)が挙げられる。

10

【0304】

式I I I dの好ましいQ'基としては、-C(R^{6'})₂-または1,2-シクロプロパンジイル、ここで、各々のR^{6'}は水素またはメチルから独立して選択される。より好ましいQ'基は-CH₂-である。

【0305】

好ましい式I I I dの化合物は、以下からなる群から選択される特徴の中の1つ以上を、そして好ましくは全てを有する：

- (a) R^xは、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、あるいはC₁-₄脂肪族基である；
- (b) R^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、R³は-R、-N(R⁴)₂または-ORである；
- (c) R¹はT-(環D)であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレン単位であり、ここで、前記のメチレン単位は、-O-、-NH-、または-S-により必要に応じて置き換えられる；
- (d) 環Dは、5~7員の単環式、または8~10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環である；ならびに
- (e) R²は、-Rまたは-T-W-R⁶であり、そしてR^{2'}は水素であり、あるいはR²およびR^{2'}は、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成するように一緒になる。

20

【0306】

式I I I dのさらに好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の中の1つ以上を、そして好ましくは全てを有する：

- (a) R^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、R³は、-R、-OR、または-N(R⁴)₂から選択され、ここで、Rは水素、C₁-₆脂肪族または5~6員のヘテロシクリル、フェニルまたは5~6員のヘテロアリールから選択される；
- (b) R¹はT-(環D)であり、ここで、Tは原子価結合である；
- (c) 環Dは、5~6員の単環式のアリール環またはヘテロアリール環、あるいは8~10員の二環式のアリールまたはヘテロアリール環である；
- (d) R²は-Rであり、そしてR^{2'}は水素であり、ここで、Rは、水素、C₁-₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される；
- (e) Lは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-である；ならびに
- (f) Q'は、-C(R^{6'})₂-または1,2-シクロプロパンジイルであり、ここで、各々のR^{6'}は、水素またはメチルから独立して選択される。

30

40

【0307】

式I I I dの、さらにより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の中の1つ以上を、そして好ましくは全てを有する：

- (a) R^xは、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトイミド(acetimido)であり；
- (b) R^yは、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニ

50

ル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択される；

(c) R^1 は T - (環 D) であり、ここで、T は原子価結合であり、そして環 D は 5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで、環 D は、- 八口、- CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、- OR、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または - $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 1 つまたは 2 つの基で必要に応じて置換される；

10

(d) R^2 は水素または置換された C_{1-6} 脂肪族または無置換の C_{1-6} 脂肪族であり；そして L は - O -、- S - または - NH - である；ならびに

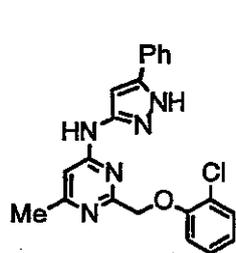
(e) Q' は - CH_2 - である。

【0308】

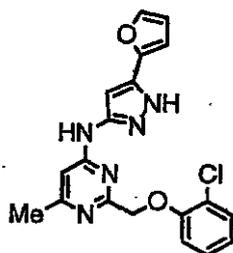
式 III d の代表的な化合物は、以下表 8 中に示される。

【0309】

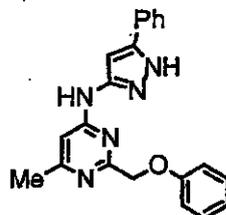
【表 8】



IIIId-1

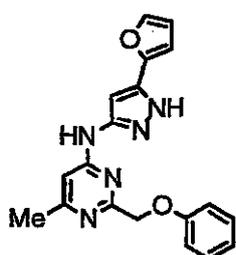


IIIId-2

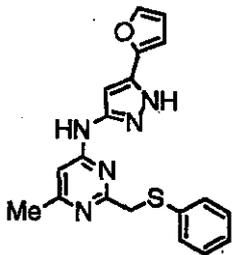


IIIId-3

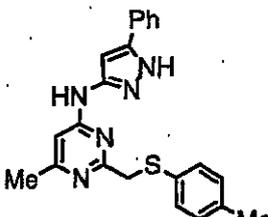
20



IIIId-4

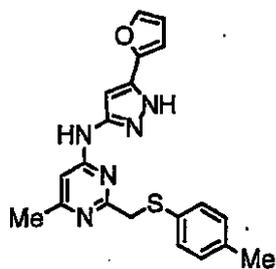


IIIId-5

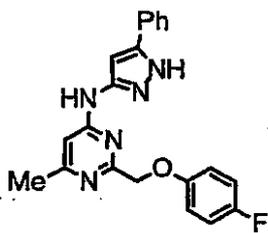


IIIId-6

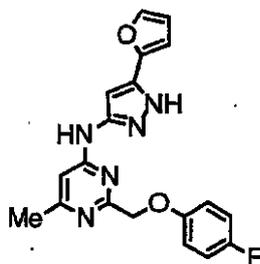
30



IIIId-7

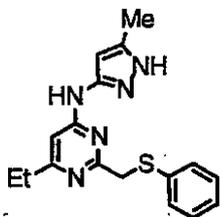


IIIId-8

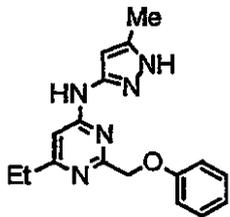


IIIId-9

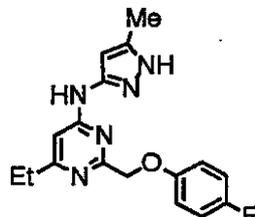
10



IIIId-10



IIIId-11

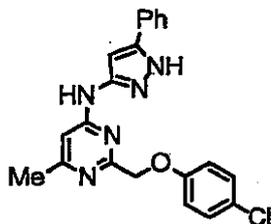


IIIId-12

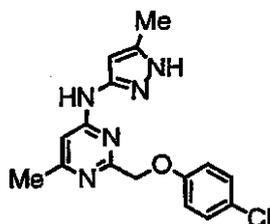
20



IIIId-13

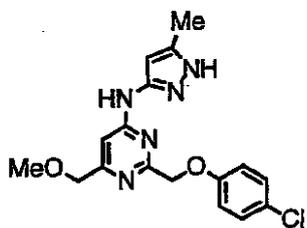


IIIId-14

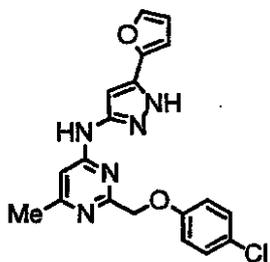


IIIId-15

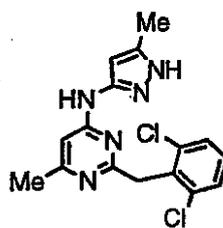
30



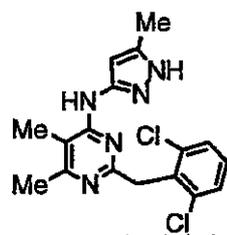
IIIId-16



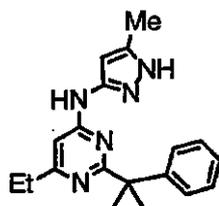
IIIId-17



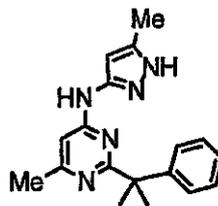
IIIId-18



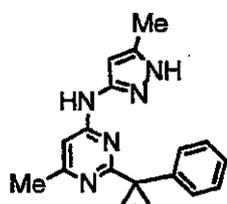
IIIId-19



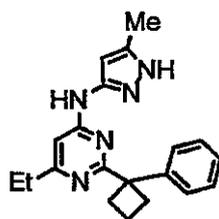
IIIId-20



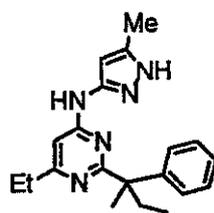
IIIId-21



IIIId-22



IIIId-23



IIIId-24

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明は、式 III d の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0310】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いてAurora-2媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 III d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0311】

本発明の別の局面は、患者においてAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 III d の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に対して投与する工程を包含する。

【0312】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いてGSK-3媒介性の疾患を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して、治療有効量の式 III d の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および/または血中グルコースレベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強しかつ/または血中グルコースレベルを低下させる方法を含み、この方法は、治療有効量の式 III d の化合物またはその薬学的組成物を、患者に対して投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に対して特に有用である。別の方法は、高リン酸化Tauタンパク質の産生を阻害することに関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させる際に有用である。別の方法は、-カテニンのリン酸化を阻害することに関し、この方法は精神分裂病の処置に対して有用である。

【0313】

本発明の別の局面は、患者におけるGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 III d の化合物またはその化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

【0314】

別の方法は、生物学的サンプル中のAurora-2活性またはGSK-3活性の阻害に関し、この方法は生物学的サンプルを、式 III d のAurora-2インヒビターまたはGSK-3インヒビター、あるいはその薬学的組成物とAurora-2またはGSK-3を阻害するために有効な量で接触させる工程を含む。

【0315】

Aurora-2またはGSK-3の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置に関する上述の方法の各々は、好ましくは、上記に記載される、式 III d の好ましい化合

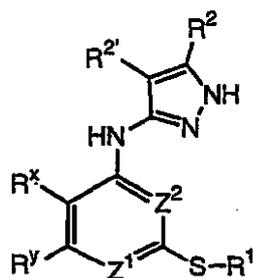
物を用いて実施される。

【0316】

本発明の別の実施形態は、式IVaの化合物：

【0317】

【化31】



IVa

10

あるいは、その薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグに関し、ここで：

Z¹ は、窒素またはC - R⁸ であり、そしてZ² は窒素またはCHであり、ここで、Z¹ またはZ² のうちの1つは窒素であり；

R^x およびR^y はT - R³ またはL - Z - R³ から独立して選択されるか、あるいはR^x およびR^y はそれらの間にある原子と一緒にあって、不飽和または部分的に不飽和の5～7員の縮合環を形成し、この環は酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R^x およびR^y により形成される前記縮合環の各々の置換可能な環炭素は、オキソ、T - R³ またはL - Z - R³ によって独立して置換され、そしてR^x およびR^y により形成される前記環の各々の置換可能な環窒素は、R⁴ により独立して置換され；

20

R¹ はT - (環D) であり；

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはカルボシクリルから選択される、5～7員の単環式環または8～10員の二環式環であり、前記のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄から選択される1～4個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環Dの各々の置換可能な環炭素は、オキソ、T - R⁵、またはV - Z - R⁵ により独立して置換され、そして環Dの各々の置換可能な環窒素は、- R⁴ により独立して置換され；

30

Tは、原子価結合またはC₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

Zは、C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

Lは、- 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)₂NN(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(O) -、- C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶) -、または- C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶) - であり；

40

R² およびR^{2'} は、- R、- T - W - R⁶ から独立して選択されるか、またはR² およびR^{2'} はそれらの間にある原子と一緒にあって、5～8員の、不飽和または部分的に不飽和の縮合環を形成し、この環は、窒素、酸素、または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し、ここで、R² およびR^{2'} により形成される前記縮合環の各々の置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、- CN、- NO₂、- R⁷ または- V - R⁶ により独立して置換され、そしてR² およびR^{2'} により形成される前記縮合環の各々の置換可能な

50

環窒素は、 R^4 により独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COC$
 H_2COR 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)$
 $_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)CO$
 R 、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)$
 $_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)$
 $_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 個の環原子を有
 するヘテロアリール環または 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択され
 る、必要に応じて置換された基から独立して選択され；

10

各々の R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族
)、 $-CON(R^7)_2$ または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各々の R^5 は、 $-R$ 、 H 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-N$
 O_2 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)$
 $_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO$
 $_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN$
 $(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N$
 $(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択さ
 れ；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R$ 20
 $^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C$
 $(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R$
 $^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6$
 $)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C$
 $(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6$
 $)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$
 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N$
 $(R^6)SO_2N(R^6)-$ または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)$ 30
 $_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO$
 $-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-$
 $C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)$
 $=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、
 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6$
 $)$ または $-CON(R^6)-$ であり；

各々の R^6 は、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択さ
 れるか、あるいは同一の窒素原子上の 2 つの R^6 基がその窒素原子と一緒に 5 ~ 6
 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各々の R^7 は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択さ
 れるか、あるいは同一の窒素上の 2 つの R^7 がその窒素と一緒に 5 ~ 8 員のヘテロ 40
 シクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、 H 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、
 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-$
 $SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必
 要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)$
 $_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)$
 $_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

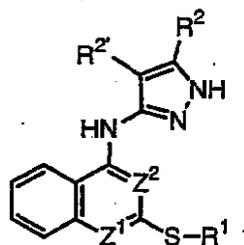
【0318】

式 I V a の、 R^x および R^y により形成される好ましい環としては、5 員、6 員あるいは
 7 員の不飽和または部分的に不飽和の環 (0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する) が挙げられ、 50

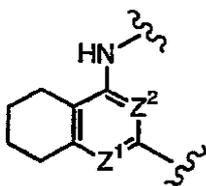
ここで、前記 R^x / R^y 環は、必要に応じて置換される。このことは、ピリジン環を含む二環式環系を提供する。式 IV a の好ましいピリジン環系が以下に示される。

【0319】

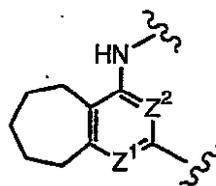
【化32】



IVa-A

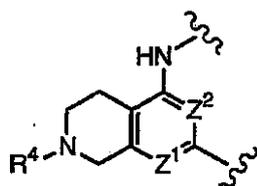


IVa-B

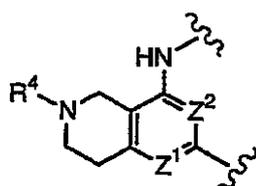


IVa-C

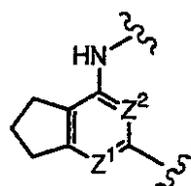
10



IVa-D

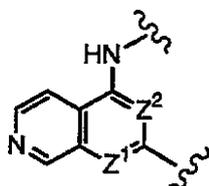


IVa-E

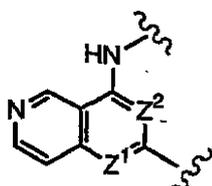


IVa-F

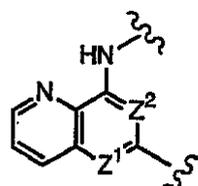
20



IVa-J

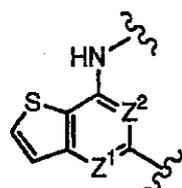


IVa-K

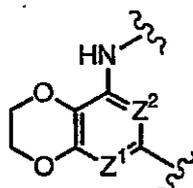


IVa-L

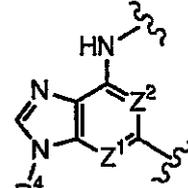
30



IVa-P

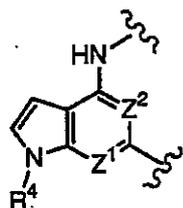


IVa-R



IVa-V

40



IVa-W

式 IV a のさらに好ましいピリジン環系としては、IV a - A、IV a - B、IV a - D、IV a - E、IV a - J、IV a - P および IV a - V が挙げられ、最も好ましくは、IV a - A、IV a - B、IV a - D、IV a - E および IV a - J が挙げられる。式 IV a のさらにより好ましいピリジン環系は、上記に記載の系であり、ここで、 Z^1 は窒素であり、そして Z^2 は CH である。

50

【0320】

式IVaの好ましいR^x基としては、水素、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ、アセトアミド、あるいはC₁-4脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、またはイソプロピル）が挙げられる。

【0321】

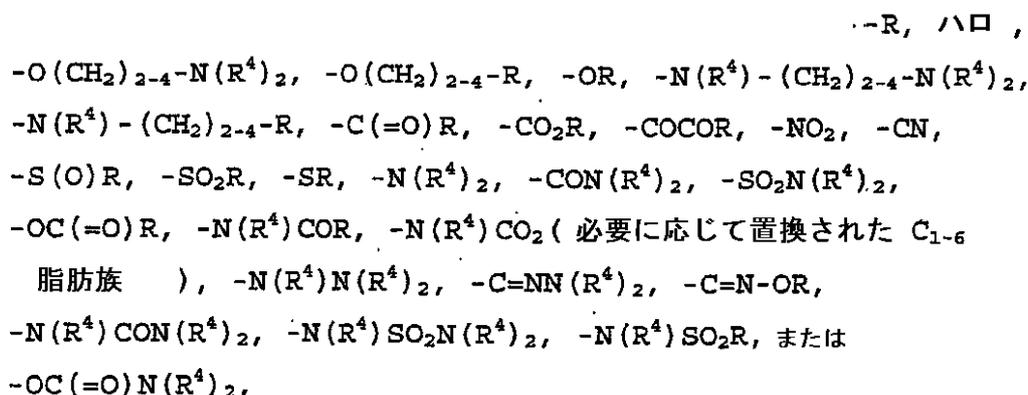
式IVaの好ましいR^y基としては、T-R³またはL-Z-R³が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-、-C(R⁶)₂O-、-CO-であり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORである。好ましいR^y基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、10
ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたは八口置換フェニル）が挙げられる。

【0322】

式IVaのR^x基およびR^y基が一緒になった場合に形成された環は、置換または非置換であり得る。適切な置換基としては、以下が挙げられ：

【0323】

【化32A】



ここでRおよびR⁴は上に規定される通りである。好ましいR^x/R^y環置換基としては、八口、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-NO₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、または-SO₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここでRは水素または必要に応じて置換されたC₁-6脂肪族基である。

【0324】

式IVaのR²およびR^{2'}基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環構造を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和な6員の炭素環式環が挙げられる。これらの基は、ピラゾール環を含む二環式環構造を有する以下の式IVaの化合物で例示される：

【0325】

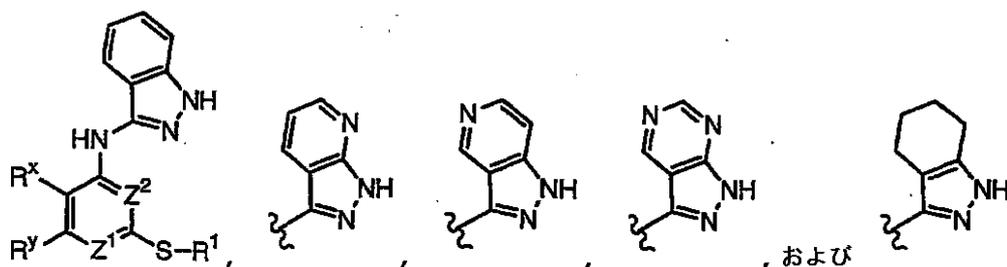
【化33】

10

20

30

40



10

【0326】

式IVaの R^2 / R^2 、縮合環の好ましい置換基としては、以下の置換基のうちの1つ以上が挙げられる：-ハロ、- $N(R^4)_2$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1-4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、-CN、- $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、および- $CO(C_{1-4}$ アルキル)（ここで $(C_{1-4}$ アルキル)は直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、または環状アルキル基である）。好ましくは、この $(C_{1-4}$ アルキル)基は、メチルである。

【0327】

式IVaのピラゾール環構造が、単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基より選択される置換された基または非置換の基が挙げられる。そのような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい R^2 基は、水素である。

20

【0328】

式IVaの環Dが単環式である場合、好ましい環D基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0329】

式IVaの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0330】

式IVaの環D上で、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、-ハロ、-CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)CO_2R$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および- $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員環のヘテロアリール環または5~6員のヘテロシクリル環が選択される。より好ましい R^5 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、- CF_3 、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、- NH_2 、-NHAc、- $NHSO_2Me$ 、- $NHSO_2Et$ 、- $NHSO_2(n$ -プロピル)、- $NHSO_2$ (イソプロピル)、- $NHCOEt$ 、- $NHCOCH_2NHCH_3$ 、- $NHCOCH_2N(CO_2t$ -Bu) CH_3 、- $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCO$ (シクロプロピル)、- $NHCO$ (イソブチル)、- $NHCOCH_2$ (モルホリン-4-イル)、- $NHCOCH_2CH_2$ (モ

40

50

ルホリン - 4 - イル)、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2$ (モルホリン - 4 - イル)、 $-NHCO_2$ (t - ブチル)、 $-NH(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ (例えば、 $-NHMe$)、 $-N(C_{1-4} \text{ 脂肪族})_2$ (例えば、 $-NMe_2$)、 OH 、 $-O(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$ (例えば、 $-OMe$)、 $C_{1-4} \text{ 脂肪族}$ (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または t - ブチル、および $-CO_2(C_{1-4} \text{ 脂肪族})$) が挙げられる。

【0331】

式 I V a の好ましい R^8 基としては、それが存在する場合、 R 、 OR 、および $N(R^4)_2$ が挙げられる。好ましい R^8 の例としては、メチル、エチル、 NH_2 、 $NH_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$ 、(ピペリジン - 1 - イル) CH_2CH_2O 、および $NH_2CH_2CH_2O$ が挙げられる。

10

【0332】

好ましい式 I V a の化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての、以下からなる群より選択される特徴を有する：

(a) R^X は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であり、そして R^Y は $T-R^3$ もしくは $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合であるかもしくはメチレンであり、そして R^3 は $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、もしくは $-OR$ であるか；あるいは R^X および R^Y は、それらの介在原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素より選択される 0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和または部分的に不飽和の 5 ~ 6 員環を形成し、ここで R^X および R^Y によって形成されたこの縮合環の置換可能な環炭素の各々は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^X および R^Y によって形成されたこの環の置換可能な環窒素の各々は、独立して、 R^4 によって置換され；

20

(b) R^1 は、 T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位であり；

(c) 環 D は、5 ~ 7 員の単環式環であるかまたは 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；そして

(d) R^2 は、 $-R$ 、または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であるか、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、一緒に必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0333】

より好ましい式 I V a の化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての、以下からなる群より選択される特徴を有する：

30

(a) R^Y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ より選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員環のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員環のヘテロアリールより選択されるか；あるいは R^X および R^Y は、それらの介在原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで R^X および R^Y によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、 $T-R^3$ 、または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^X および R^Y によって形成されたこの環の、各々の置換可能な環窒素は、独立して、 R^4 によって置換され；

40

(b) R^1 は、 T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5 ~ 6 員の単環式環であるかまたは 8 ~ 10 員環の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員環の複素環式環より選択され；そして

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ 、または $-N(R^4)_2$ より選択され、ここで R は水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールより選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

50

【0334】

なおより好ましい式 I V a の化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての、以下からなる群より選択される特徴を有する：

(a) R^X は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノまたはアセトアミドであり、そして R^Y は 2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t* - ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルであるか；あるいは R^X および R^Y は、それらの介在原子と一緒に、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここでこの環は、必要に応じて、

- 八口、- R、- OR、- COR、- CO₂R、- CON(R⁴)₂、- CN、- O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、- O(CH₂)₂₋₄-R、- NO₂、- N(R⁴)₂、- NR⁴COR、- NR⁴SO₂R、または - SO₂N(R⁴)₂ で置換され、ここで R は、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基であり；

(b) R^1 は、T - (環 D) であり、ここで T は原子価結合であり、そして環 D は、

- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、- 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ より選択される 1つまたは 2つの基で、必要に応じて置換された 5 ~ 6 員環のアリール環またはヘテロアリール環で；

(c) R^2 は、水素またはアリール、ヘテロアリール、もしくは C₁₋₆ 脂肪族基より選択される、置換または非置換の基であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり；そして

(d) R^3 は、- R、- OR、または - N(R⁴)₂ より選択され、ここで、R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールより選択され、そして L は、- O -、- S -、または - NH - であり；そして

(e) 環 D は、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、- 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、または - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ より選択される 3つまでの基によって置換され、ここで R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、または 5 ~ 6 員の複素環式環より選択される。

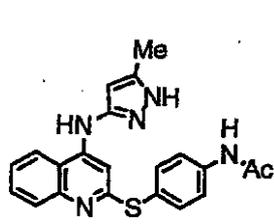
【0335】

代表的な式 I V a の化合物を、以下の表 9 に示す。

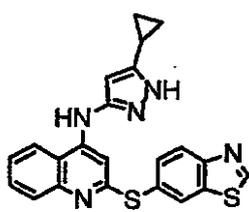
【0336】

【表 9】

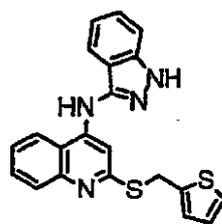
表 9.



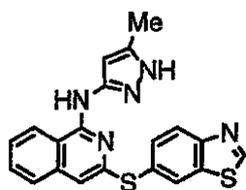
IVa-1



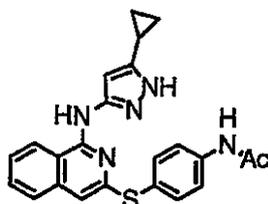
IVa-2



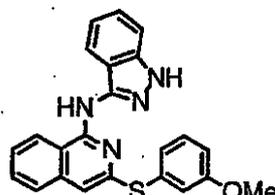
IVa-3



IVa-4



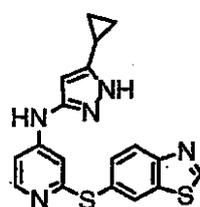
IVa-5



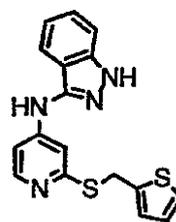
IVa-6



IVa-7



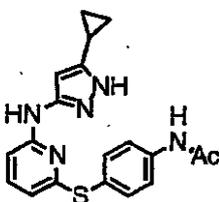
IVa-8



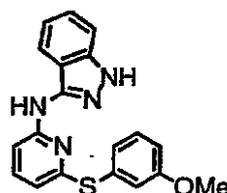
IVa-9



IVa-10



IVa-11



IVa-12

別の実施形態において、本発明は、式IVaの化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0337】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いて、Aurora-2-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする患者に治療的有効量の式IVaの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0338】

本発明の別の局面は、患者のAurora-2活性を阻害する方法に関し、その方法は、患者に式IVaの化合物またはその化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0339】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて、GSK-3-媒介性疾患を処置または予防する方法に関し、その方法は、そのような処置を必要とする患者に治療的有効量の式IVaの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0340】

10

20

30

40

50

本発明の1つの局面は、のグリコーゲン合成を増強する方法および/またはグルコースの血液レベルを減少する方法を、それを必要とする患者において行う方法に関し、その方法は、患者に治療的有効量の式IVaの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。本方法は、特に、糖尿病の患者に有用である。別の方法は、過剰リン酸化されたTauタンパク質の産生の阻害に関し、その方法は、アルツハイマー病の進行の停止また遅延に有用である。別の方法は、 τ -カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂病の処置に有用である。

【0341】

本発明の別の局面は、患者のGSK-3活性を阻害する方法に関し、その方法は、患者に式IVaの化合物またはこの化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

10

【0342】

別の方法は、生物学的サンプル中のAurora-2活性またはGSK-3活性を阻害することに関し、その方法は、生物学的サンプルと、Aurora-2もしくはGSK-3を阻害するのに効果的な量の式IVaのAurora-2インヒビターもしくはGSK-3インヒビター、またはそれらの薬学的組成物とを接触させる工程を包含する。

【0343】

好ましくは、Aurora-2またはGSK-3の阻害に関する前述の方法の各々、またはそれらによって軽減される疾患の処置は、好ましい式IVaの化合物を用いて上記のように実施される。

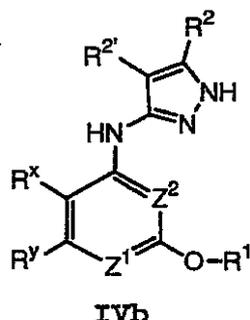
【0344】

本発明の別の実施形態は、以下の式IVbの化合物：

20

【0345】

【化34】



30

またはそれらの薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：

Z¹ は、窒素またはC-R⁸であり、そしてZ² は窒素またはCHであり、ここでZ¹ またはZ² のうちの1つが窒素であり；

R^x およびR^y は、独立して、T-R³ またはL-Z-R³ より選択されるか、あるいはR^x およびR^y は、それらの介在原子と一緒に、酸素、硫黄、または窒素より選択される0~3の環ヘテロ原子を含む、縮合された、不飽和または部分的に不飽和の、5~7員環を形成し、ここでR^x およびR^y によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環炭素は、独立して、オキソ、T-R³、または、L-Z-R³ によって置換され、そしてR^x およびR^y によって形成されたこの環の各々の置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換され；R¹ はT-(環D)であり；

40

環Dは、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルより選択される5~7員環の単環式環であるかまたは8~10員環の二環式環であり、このヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、窒素、酸素または硫黄より選択される1~4個の環ヘテロ原子を有し、ここで環Dの各々の置換可能な環状炭素は、独立して、オキソ、T-R⁵、またはV-Z-R⁵ によって置換され、そして環Dの各々の置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換され；Tは、原子価結合またはC₁₋₄アルキリデン鎖であり；

50

Z は、C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

L は、

【0346】

【化34A】

-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)-, または
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

10

であり；

R² および R^{2'} は、独立して、-R、-T-W-R⁶ より選択されるか、または R² および R^{2'} は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄より選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を含む、縮合された、不飽和または部分的に不飽和の、5 ~ 8 員環を形成し、ここで R² および R^{2'} によって形成されたこの縮合環の各々の置換可能な環状炭素は、独立して、八口、オキソ、-CN、-NO₂、-R⁷、または -V-R⁶ によって置換され、そして R² および R^{2'} によって形成されたこの環の各々の置換可能な環窒素は、独立して、R⁴ によって置換され；

20

R³ は、

【0347】

【化34B】

-R, -ハロ, -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 脂肪族), -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, または
 -OC(=O)N(R⁷)₂;

30

より選択され；

各々の R は、独立して、水素または C₁ - 6 脂肪族、C₆ - 10 アリール環、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基より選択され；各々の R⁴ は、独立して、-R⁷、-COR⁷、-CO₂ (必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族)、-CON(R⁷)₂、または -SO₂R⁷ より選択され；

40

各々の R⁵ は、独立して、以下より選択され

【0348】

【化34C】

-R, ハロ, -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(必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族),
 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂より選択され:

V は、-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)-, または

-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり:

W は、-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)-, または -CON(R⁶)-であり:

各々の R⁶ は、独立して、水素または必要に応じて置換された C₁₋₄ 脂肪族基より選択されるか、あるいは同じ窒素原子の 2 つの R⁶ 基は、窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し;

各々の R⁷ は、独立して、水素または必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基より選択されるか、あるいは同じ窒素上の 2 つの R⁷ 基は、その窒素と一緒にあって、5 ~ 8 員環のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し; そして R⁸ は、

【0349】

【化34D】

-R, ハロ, -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(必要に応じて

置換された C₁₋₆ 脂肪族), -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, または

-OC(=O)N(R⁴)₂

より選択される。

【0350】

式 I V b の R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する、5 員、6 員、または 7 員の不飽和または部分的に不飽和な環が挙げられ、ここでこの R^x / R^y 環は、必要に応じて置換されている。これは、ピリミジン環を含む二環式環構造を提供する。式 I V b の好ましいピリミジン環構造を、以下に示す。

【0351】

10

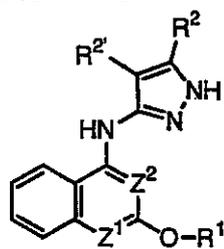
20

30

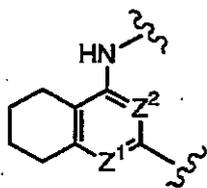
40

50

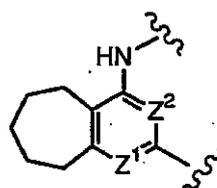
【化35】



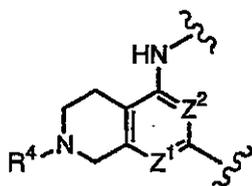
IVb-A



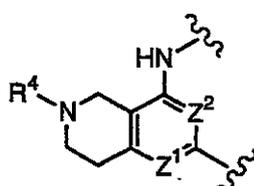
IVb-B



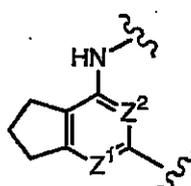
IVb-C



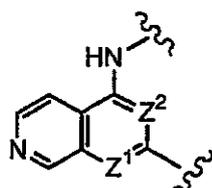
IVb-D



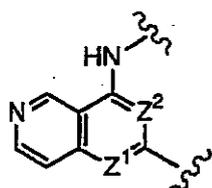
IVb-E



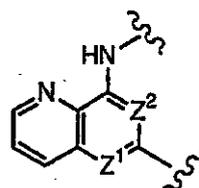
IVb-F



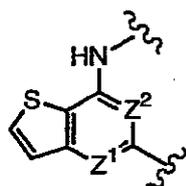
IVb-J



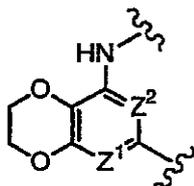
IVb-K



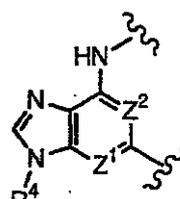
IVb-L



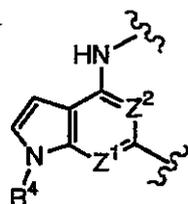
IVb-P



IVb-R



IVb-V



IVb-W

より好ましい式IVbのピリミジン環構造としては、IVb-A、IVb-B、IVb-D、IVb-E、IVb-J、IVb-P、およびIVb-Vが挙げられ、最も好ましくは、IVb-A、IVb-B、IVb-D、IVb-E、およびIVb-Jが挙げられる。なおより好ましい式IVbのピリジン環構造は、上記の環構造であり、ここでZ¹は、窒素であり、そしてZ²は、CHである。

【0352】

好ましい式IVbのR^x基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁-₄脂肪族基(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、ま

10

20

30

40

50

たはイソプロピル)が挙げられる。

【0353】

好ましい式IVbの R^Y 基としては、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2-$ 、または $-OR$ である。好ましい R^Y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアシルアミノ(例えば、メトキシエチルアミノ)、アルコキシアシル(例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル)、アシルアミノまたはジアシルアミノ(例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ)、アシルアミノアルコキシまたはジアシルアミノアルコキシ(例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ)、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル(例えば、フェニルまたはハロ置換フェニル)が挙げられる。

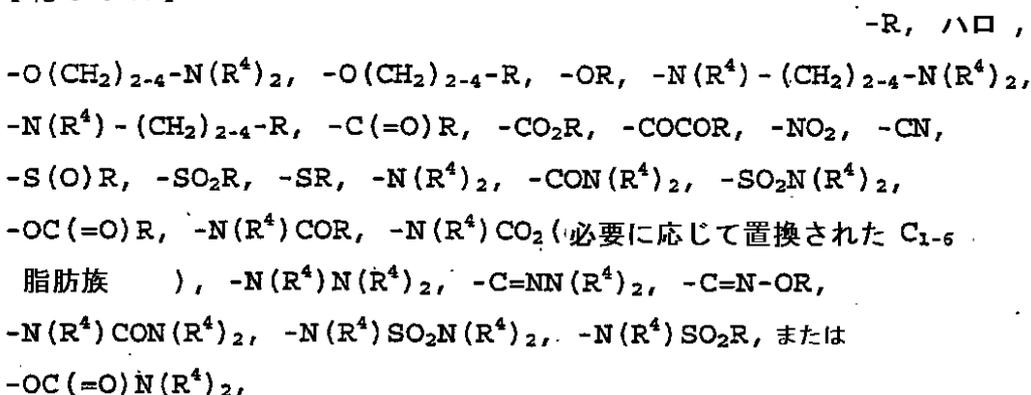
10

【0354】

式IVbaの R^X 基および R^Y 基が一緒になる場合、形成される環は、置換されていても置換されていなくてもよい。適切な置換基としては、

【0355】

【化35A】



20

が挙げられ、 R および R^4 は、上に規定した通りである。好ましい R^X/R^Y 環の置換基としては、 $-$ ハロ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで R は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である。

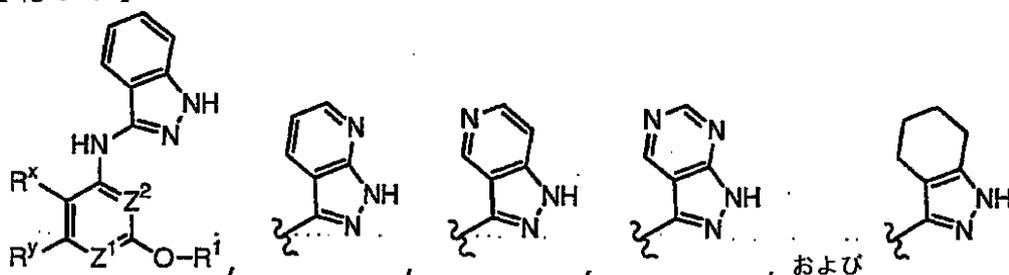
30

【0356】

式IVbの R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって、縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式構造を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和な6員環の炭素環式環が挙げられる。それらの構造を、ピラゾールを含む二環式環構造を有する以下の式IVbの化合物に例示する：

【0357】

【化36】



40

式IVbの $R^2/R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下の構造の1つ以上が挙

50

げられる：

- 八口、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ 八口アルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル) (ここで $(C_{1-4}$ アルキル) は、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、または環状アルキル基である)。好ましくは、この $(C_{1-4}$ アルキル) 基は、メチルである。

【0358】

式IVbのピラゾール環構造が、単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素あるいはアリール、ヘテロアリール、または C_{1-6} 脂肪族基より選択される置換された基または非置換の基が挙げられる。そのような好ましい R^2 基の例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい R^2 基は、水素である。

【0359】

式IVbの環Dが単環式である場合、好ましい環D基としては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0360】

式IVbの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[*b*]フリル、ベンゾ[*b*]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニル、およびイソキノリニルが挙げられる。

【0361】

式IVbの環D上で、好ましい $T-R^5$ 置換基または $V-Z-R^5$ 置換基としては、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環または5~6員環のヘテロシクリル環より選択される。より好ましい R^5 置換基としては、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHHSO_2Et$ 、 $-NHHSO_2(n\text{-プロピル})$ 、 $-NHHSO_2(\text{イソプロピル})$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t\text{-Bu})CH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)(\text{シクロプロピル})$ 、 $-NHC(O)(\text{イソブチル})$ 、 $-NHC(O)CH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHC(O)CH_2CH_2CH_2(\text{モルホリン-4-イル})$ 、 $-NHCO_2(t\text{-ブチル})$ 、 $-NH(C_{1-4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-NHMe$)、 $-N(C_{1-4}\text{脂肪族})_2$ (例えば、 $-NMe$)、 OH 、 $-O(C_{1-4}\text{脂肪族})$ (例えば、 $-OMe$)、 C_{1-4} 脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または *t*-ブチル)、および $-CO_2(C_{1-4}\text{脂肪族})$ が挙げられる。

【0362】

式IVbの好ましい R^8 基としては、それが存在する場合、 R 、 OR 、および $N(R^4)_2$ が挙げられる。好ましい R^8 の例としては、メチル、エチル、 NH_2 、 $NH_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$ 、(ピペリジン-1-イル) CH_2CH_2O 、および $NH_2CH_2CH_2O$ が挙げられる。

【0363】

10

20

30

40

50

好ましい式 I V b 化合物は、1つ以上、より好ましくは全ての以下からなる群から選択される特徴を有する：

(a) R^x は、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であり、そして R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、または $-OR$ であり；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0~2個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和または部分的に不飽和化の、5~6員環を形成し、 R^x および R^y によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

10

(b) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合またはメチレン単位である；

(c) 環 D は、5~7員の単環式アリールもしくは8~10員の二環式アリールまたはヘテロアリール環である；および

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0364】

式 I V b のより好ましい化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての以下からなる群から選択される特徴を有する：

20

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、 T は原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族または5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリールから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで R^x および R^y によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって置換され、そして R^x および R^y によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

(b) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5~6員の単環式アリールもしくは8~10員の二環式アリールまたはヘテロアリール環である；

30

(c) R^2 は、 $-R$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される；および

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である。

【0365】

40

なおよびより好ましい式 I V b の化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、 t -ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環

50

は、必要に応じて、- 八口、- R、- OR、- COR、- CO₂R、- CON(R⁴)₂、- CN、- O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、- O(CH₂)₂₋₄-R、- NO₂、- N(R⁴)₂、- NR⁴COR、- NR⁴SO₂R、または- SO₂N(R⁴)₂で置換され、ここでRは、水素または必要に応じて置換されたC₁₋₆の脂肪族基である；

(b) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆の脂肪族、- 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、または- N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂から選択される1つまたは2つの基で必要に応じて置換される5~6員のアリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R²は、水素またはアリール、ヘテロアリールもしくはC₁₋₆の脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基であり、そしてR²は、水素である；
および

(d) R³は、- R、- ORまたは- N(R⁴)₂から選択され、ここで、Rは、水素、C₁₋₆脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリールから選択され、そしてLは、- O-、- S-、または- NH-である；および

(e) 環Dは、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、- 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、または- N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂から選択される3個までの置換基によって置換され、ここでRは、水素、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。

【0366】

式IVbの代表的な化合物が、以下の表10に示される。

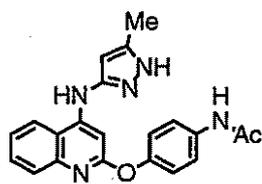
【0367】

【表10】

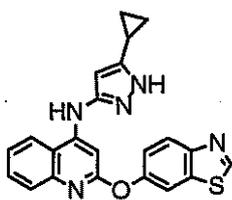
10

20

表10.



IVb-1

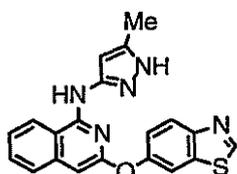


IVb-2

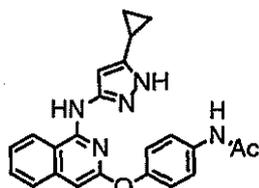


IVb-3

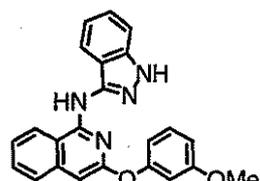
10



IVb-4

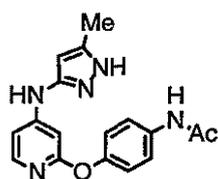


IVb-5

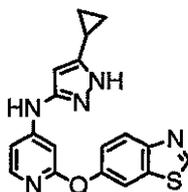


IVb-6

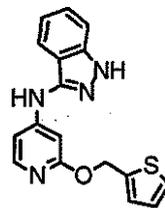
20



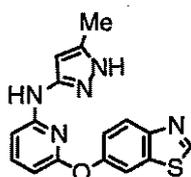
IVb-7



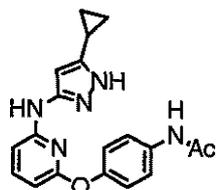
IVb-8



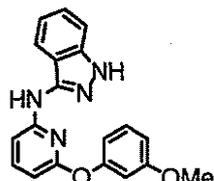
IVb-9



IVb-10

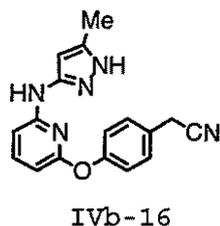
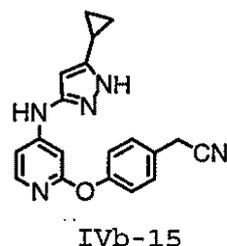
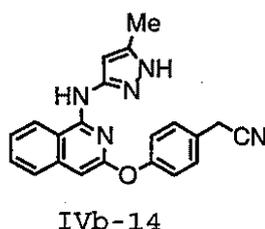
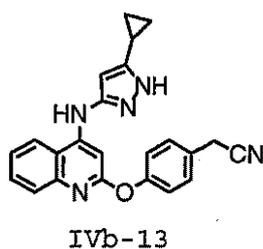


IVb-11



IVb-12

30



10

別の実施形態において、本発明は、式IVbの化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0368】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いてAurora-2媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して治療的に有効な量の式IVbの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

20

【0369】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に対して式IVbの化合物または前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0370】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて、GSK-3媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して治療的に有効な量の式IVbの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

30

【0371】

本発明の1つの局面は、必要とする患者においてグリコーゲン合成を高める方法および/またはそれをグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、患者に対して治療的に有効な量の式IVbの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に対して有用である。別の方法は、過剰リン酸化Tauタンパク質の生成を阻害する工程に関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または減速することにおいて有用である。別の方法は、 τ -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、これは精神分裂病を治療するために有用である。

40

【0372】

本発明の別の局面は、患者におけるGSK-3活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に対して式IVbの化合物およびまたは前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0373】

別の方法は、生物学的サンプルにおけるAurora-2活性またはGSK-3活性を阻害する工程に関し、この方法は、生物学的サンプルを、Aurora-2またはGSK-3を阻害するために有効な量で、式IVbのAurora-2インヒビターもしくはGSK-3インヒビター、またはこれらの薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0374】

50

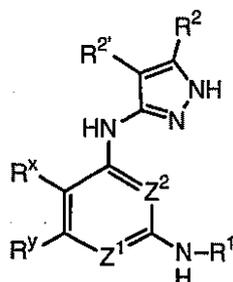
Aurora-2 または GSK-3 の阻害を指向する各前述の方法、またはそれによって緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記の式 I V b の好ましい化合物を用いて実行される。

【0375】

本発明の別の実施形態は、式 I V c の化合物：

【0376】

【化37】



IVc

10

もしくは薬学的に受容可能な誘導体またはこれらのプロドラッグに関し、ここで：

Z¹ は、窒素または C - R⁸ であり、そして Z² は、窒素または CH であり、ここで、Z¹ または Z² の 1 つは、窒素であり；

20

R^x および R^y は、T - R³ もしくは L - Z - R³ から独立して選択されるか、あるいは R^x および R^y が、これらの中に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和、または部分的に不飽和の、5 ~ 7 員環を形成し、ここで、R^x および R^y によって形成される前記融合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T - R³、もしくは L - Z - R³ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成される前記環の各置換可能な環窒素は、R⁴ によって独立して置換され；

R¹ は、T - (環 D) であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルから選択される 5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、前記ヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の各置換可能な環炭素は、オキソ、T - R⁵、もしくは V - Z - R⁵ によって独立して置換され、そして環 D の各置換可能な環窒素は、- R⁴ によって独立して置換され；

30

T は、原子価結合または C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

Z は、C₁ - 4 アルキリデン鎖であり；

L は、- 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) -、または - C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶) - であり；

40

R² および R^{2'} は、- R、- T - W - R⁶ から独立して選択されるか、または R² および R^{2'} は、これらの中に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される、0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、縮合された不飽和または部分的に不飽和の、5 ~ 8 員環を形成し、ここで、R² および R^{2'} によって形成される前記縮合環の各置

50

換可能な環炭素は、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、もしくは $-V-R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および R^2' によって形成される前記環の各置換可能な窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、必要に応じて置換された基から、独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、もしくは $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、もしくは $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、あるいは同一の窒素原子上の2つの R^6 基が、前記窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 は、該窒素と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、八口、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

10

20

30

40

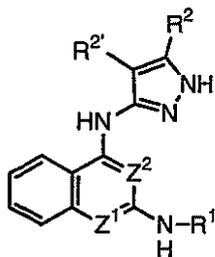
50

【0377】

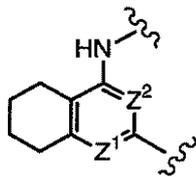
式IVcの R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0~2個のヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の、5員環、6員環または7員環が挙げられ、ここで、 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリジン環を含む二環式環系が提供する。式IVcの好ましいピリジン環系が、以下に示される。

【0378】

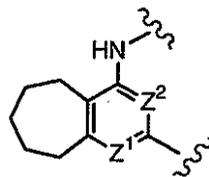
【化38】



IVc-A

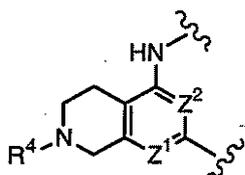


IVc-B

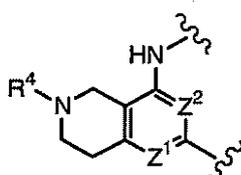


IVc-C

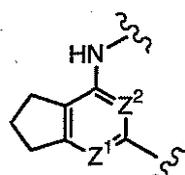
10



IVc-D

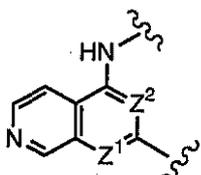


IVc-E

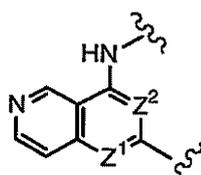


IVc-F

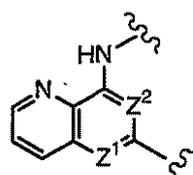
20



IVc-J

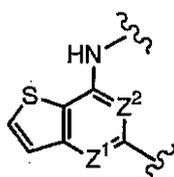


IVc-K

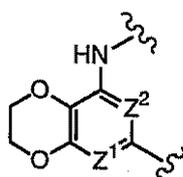


IVc-L

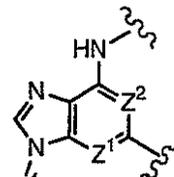
30



IVc-P

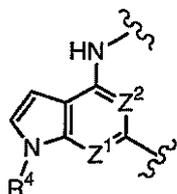


IVc-R



IVc-V

40



IVc-W

50

式 I V c のより好ましいピリジン環系としては、I V c - A、I V c - B、I V c - D、I V c - E、I V c - J、I V c - P、および I V c - V、最も好ましくは、I V c - A、I V c - B、I V c - D、I V c - E、および I V c - J が挙げられる。なおより好ましい、式 I V c のピリジン環系は、上記のものを含み、ここで、Z¹ は、窒素であり、そして Z² は、CH である。

【0379】

式 I V c の好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C₁ - 4 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、もしくはイソプロピル）が挙げられる。

【0380】

式 I V c の好ましい R^y 基としては、T - R³ または L - Z - R³ が挙げられ、ここで T は、原子価結合またはメチレンであり、L は、- O -、- S -、もしくは - N (R⁴) -、- C (R⁶)₂ O -、- C O - であり、そして R³ は、- R、- N (R⁴)₂、もしくは - O R である。好ましい R^y 基の例としては、2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t - ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルもしくはメトキシエチル）、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルもしくはハロ置換フェニル）が挙げられる。

10

【0381】

式 I V c の R^x 基および R^y 基が一緒になって場合に形成される環は、置換されてもよく、または置換されなくてもよい。適切な置換基としては、- R、ハロ、- O (C H₂)₂ -₄ - N (R⁴)₂、- O (C H₂)₂ -₄ - R、- O R、- N (R⁴) - (C H₂)₂ -₄ - N (R⁴)₂、- N (R⁴) - (C H₂)₂ -₄ - R、- C (= O) R、- C O₂ R、- C O C O R、- N O₂、- C N、- S (O) R、- S O₂ R、- S R、- N (R⁴)₂、- C O N (R⁴)₂、- S O₂ N (R⁴)₂、- O C (= O) R、- N (R⁴) C O R、- N (R⁴) C O₂（必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族）、- N (R⁴) N (R⁴)₂、- C = N N (R⁴)₂、- C = N - O R、- N (R⁴) C O N (R⁴)₂、- N (R⁴) S O₂ N (R⁴)₂、- N (R⁴) S O₂ R、または - O C (= O) N (R⁴)₂ が挙げられ、R および R⁴ は、上記に定義されるとおりである。好ましい R^x / R^y 環置換基としては、- ハロ、- R、- O R、- C O R、- C O₂ R、- C O N (R⁴)₂、- C N、- O (C H₂)₂ -₄ - N (R⁴)₂、- O (C H₂)₂ -₄ - R、- N O₂、- N (R⁴)₂、- N (R⁴) C O R、- N (R⁴) S O₂ R、- S O₂ N (R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素または必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族である。

20

30

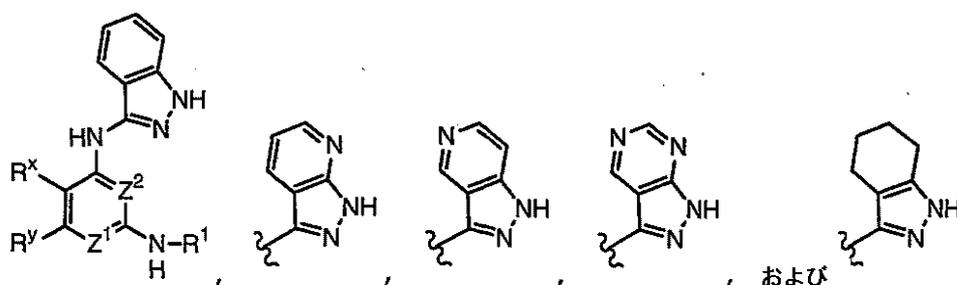
【0382】

式 I V c の R² 基および R^{2'} 基は、一緒になって縮合環を形成し得、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和化された 6 員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系を有する式 I V c 化合物に例示される：

40

【0383】

【化39】



10

式IVcの $R^2 / R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる：-ハロ、- $N(R^4)_2$ 、- C_{1-4} アルキル、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- $O(C_{1-4}$ アルキル)、- $CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、-CN、- $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- SO_2NH_2 、- $OC(O)NH_2$ 、- $NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、- $NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、- $C(O)NH_2$ 、および- $CO(C_{1-4}$ アルキル)（ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である）。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、メチルである。

【0384】

式IVcのピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリールもしくは C_{1-6} 脂肪族から選択される置換された基または置換されていない基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、H、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

20

【0385】

式IVcの環Dが単環式である場合、好ましい環Dとしては、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0386】

式IVcの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

30

【0387】

式IVcの環Dにおいて、好ましい $T-R^5$ または $V-Z-R^5$ 置換基としては、-ハロ、-CN、- NO_2 、- $N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、- $C(O)R$ 、- CO_2R 、- $CONH(R^4)$ 、- $N(R^4)COR$ 、- $N(R^4)CO_2R$ 、- $SO_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^4)SO_2R$ 、- $N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、- $N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、および- $N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、もしくは5~6員の複素環式環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、- CF_3 、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、- NH_2 、-NHAc、- $NHSO_2Me$ 、- $NHSO_2Et$ 、- $NHSO_2(n$ -プロピル)、- $NHSO_2$ (イソプロピル)、- $NHCOEt$ 、- $NHCOCH_2NHCH_3$ 、- $NHCOCH_2N(CO_2t$ -Bu) CH_3 、- $NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、- $NHCO$ (シクロプロピル)、- $NHCO$ (イソブチル)、- $NHCOCH_2$ (モルホリン-4-イル)、- $NHCOCH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、- $NHCOCH_2CH_2CH_2$ (モルホリン-4-イル)、- NHC

40

50

O₂ (t-ブチル)、-NH(C₁-₄脂肪族) (例えば、-NHMe)、-N(C₁-₄脂肪族)₂ (例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁-₄脂肪族) (例えば、-OMe)、C₁-₄脂肪族 (例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、もしくはt-ブチル) および-CO₂(C₁-₄脂肪族) が挙げられる。

存在する場合、式IVcの好ましいR⁸基としては、R、OR、およびN(R⁴)₂が挙げられる。好ましいR⁸の例としては、メチル、エチル、NH₂、NH₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂O、(ピペリジン-1-イル)CH₂CH₂O、およびNH₂CH₂CH₂Oが挙げられる。

好ましい式IVc化合物は、1つ以上、より好ましくは全ての以下からなる群から選択される特徴を有する：

(a) R^xは、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁-₄脂肪族基であり、そしてR^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORであり；あるいはR^xおよびR^yが、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0~2個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和または部分的に不飽和化の、5~6員環を形成し、R^xおよびR^yによって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³またはL-Z-R³によって独立して置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、R⁴によって独立して置換される；

(b) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合またはメチレン単位である；

(c) 環Dは、5~7員の単環式アリアルもしくは8~10員の二環式アリアルまたはヘテロアリアル環である；および

(d) R²は、-Rまたは-T-W-R⁶であり、そしてR^{2'}は、水素であり、あるいはR²およびR^{2'}は、一緒にあって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0388】

式IVcのより好ましい化合物は、1つ以上、およびより好ましくは全ての以下からなる群から選択される特徴を有する：

(a) R^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-ORまたは-N(R⁴)₂であり、ここでRは、水素、C₁-₆脂肪族または5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリアルから選択され；あるいはR^xおよびR^yが、これらの間に介在する原子と一緒にあって、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここでR^xおよびR^yによって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³またはL-Z-R³によって独立して置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、R⁴によって独立して置換される；

(b) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、5~6員の単環式アリアルもしくは8~10員の二環式アリアルまたはヘテロアリアル環である；

(c) R²は、-Rであり、そしてR^{2'}は、水素であり、ここで、Rは、水素、C₁-₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環、または5~6員の複素環式環から選択される；および

(d) R³は、-R、-H、-ORまたは-N(R⁴)₂から選択され、ここで、Rは、水素、C₁-₆脂肪族、または5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリアルから選択され、そしてLは、-O-、-S-、または-N(R⁴)-である。

【0389】

なおよびより好ましい式IVcの化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、そしてより好ましくは全てを有する：

10

20

30

40

50

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択され；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒になつて、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環は、必要に応じて、-ハロ、-R、-OR、-COR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-CN、-O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂、-O(CH₂)₂₋₄-R、-NO₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴COR、-NR⁴SO₂R、または-SO₂N(R⁴)₂ で置換され、ここでRは、水素または必要に応じて置換されたC₁₋₆の脂肪族基である；

(b) R^1 は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆の脂肪族、-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、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される1つまたは2つの基で必要に応じて置換された、5~6員のアリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素、またはアリール、ヘテロアリール、もしくはC₁₋₆の脂肪族基から選択される、置換された基または置換されていない基であり、そして $R^{2'}$ は、水素である；および

(d) R^3 は、-R、-ORまたは-N(R⁴)₂ から選択され、ここで、Rは、水素、C₁₋₆脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニル、または5~6員のヘテロアリールであり、そしてLは、-O-、-S-、または-NH-から選択される；および

(e) 環Dは、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-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、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ から選択される3個までの置換基によって置換され、ここでRは、水素、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環である。

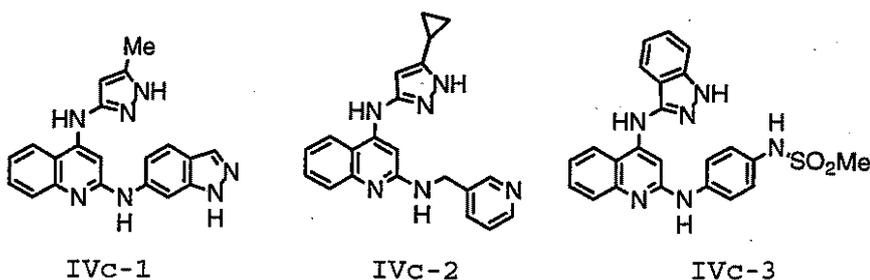
【0390】

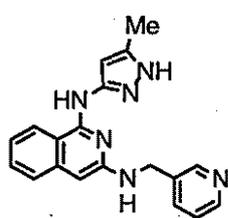
式IVcの代表的な化合物が、以下の表11に示される

【0391】

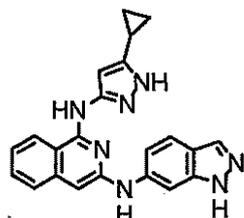
【表11】

表11

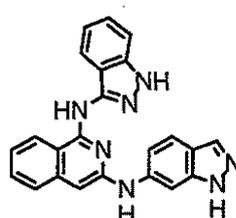




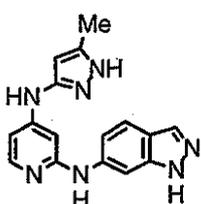
IVc-4



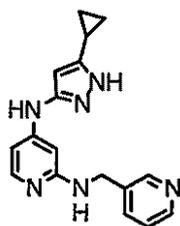
IVc-5



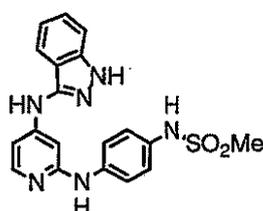
IVc-6



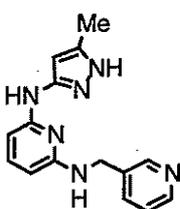
IVc-7



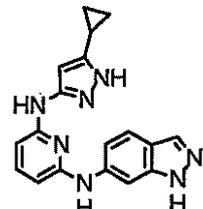
IVc-8



IVc-9



IVc-10



IVc-11



IVc-12

10

20

別の実施形態において、本発明は、式IVcの化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0392】

本発明の別の局面は、Aurora-2インヒビターを用いてAurora-2媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対して治療的に有効な量の式IVcの化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

30

【0393】

本発明の別の局面は、患者におけるAurora-2活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式IVcの化合物または前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0394】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターを用いて、GSK-3媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式IVcの化合物もしくはこれらの薬学的組成物を投与する工程を包含する。

40

【0395】

本発明の1つの局面は、必要とする患者におけるグリコーゲンの合成を高める方法および/またはグルコースの血中レベルを低下する方法に関し、この方法は、患者に、治療有効量の式IVcの化合物もしくはこれらの薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に対して有用である。別の方法は、過剰リン酸化Tauタンパク質の生成を阻害することに関し、これは、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは遅延することにおいて有用である。別の方法は、 α -カテニンのリン酸化を阻害することに関し、これは、精神分裂病を処置するために有用である。

【0396】

50

本発明の別の局面は、患者における GSK - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 I V c の化合物または前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0397】

別の方法は、生物学的サンプルにおける Aurora - 2 活性もしくは GSK - 3 活性を阻害することに関し、この方法は、Aurora - 2 もしくは GSK - 3 を阻害するために有効な量で、生物学的サンプルを、式 I V c の Aurora - 2 インヒビターもしくは GSK - 3 インヒビター、またはこれらの薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0398】

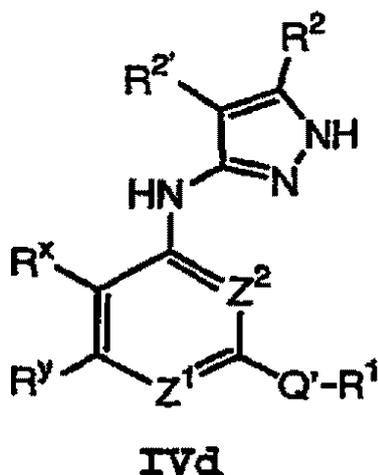
Aurora - 2 もしくは GSK - 3 の阻害、またはそれによって緩和される疾患の処置に関する前述の各方法は、好ましくは、上記のような式 I V c の好ましい化合物を用いて 10 実行される。

【0399】

本発明の別の実施形態は、式 I V d の化合物：

【0400】

【化40】



20

30

または薬学的に受容可能な誘導体またはこれらのプロドラッグに関し、ここで：

Z¹ は、窒素または C - R⁸ であり、そして Z² は、窒素または CH であり、ここで、Z¹ または Z² の 1 つは、窒素であり；

Q' は、- C (R^{6'})₂ -、1, 2 - シクロプロパンジイル、1, 2 - シクロブタンジイル、または 1, 3 - シクロブタンジイルから選択され；

R^x および R^y は、T - R³ もしくは L - Z - R³ から独立して選択されるか、または R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄もしくは窒素から選択される 0 ~ 3 の環ヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和、または部分的に不飽和の 5 ~ 7 員環を形成し、ここで、R^x および R^y によって形成される前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T - R³、もしくは L - Z - R³ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成される前記環の各置換可能な環窒素は、R⁴ によって独立して置換され；

40

R¹ は、T - (環 D) であり；

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、もしくはカルボシクリルから選択される 5 ~ 7 員の単環式環または 8 ~ 10 員の二環式環であり、前記ヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の各置換可能な環炭素は、オキソ、T - R⁵、もしくは V - Z - R⁵ によって独立して置換され、そして環 D の各置換可能な環窒素は、- R⁴ によって独立して置換され；

T は、原子価結合または C₁ - ₄ アルキリデン鎖であり、ここで、Q' が - C (R^{6'}) 50

2 - である場合、前記 $C_1 - 4$ アルキリデン鎖のメチレン基は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、または $-NHCO_2-$ によって置換され；

Z は、 $C_1 - 4$ アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

R^2 および $R^{2'}$ は、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から独立して選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ は、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択される、0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、不飽和または部分的に不飽和の縮合した 5 ~ 8 員環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

R^3 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1 - 6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^7)_2$ から選択され；

各 R は、水素、または $C_1 - 6$ 脂肪族、 $C_6 - 10$ アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて選択された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 - 6$ 脂肪族)、 $-CON(R^7)_2$ 、または $-SO_2R^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (必要に応じて置換された $C_1 - 6$ 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から独立して選択され；

V は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

10

20

30

40

50

Wは、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は、水素、または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素原子上の2つの R^6 基は、窒素原子と一緒にあって、5～6員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；

各 $R^{6'}$ は、水素、もしくは C_{1-4} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の炭素原子上の2つの $R^{6'}$ は、一緒にあって、3～6員の炭素環式環を形成し；

各 R^7 は、水素、もしくは必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から独立して選択されるか、または同一の窒素上の2つの R^7 は、窒素と一緒にあって、5～8員のヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し；そして

R^8 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ から選択される。

10

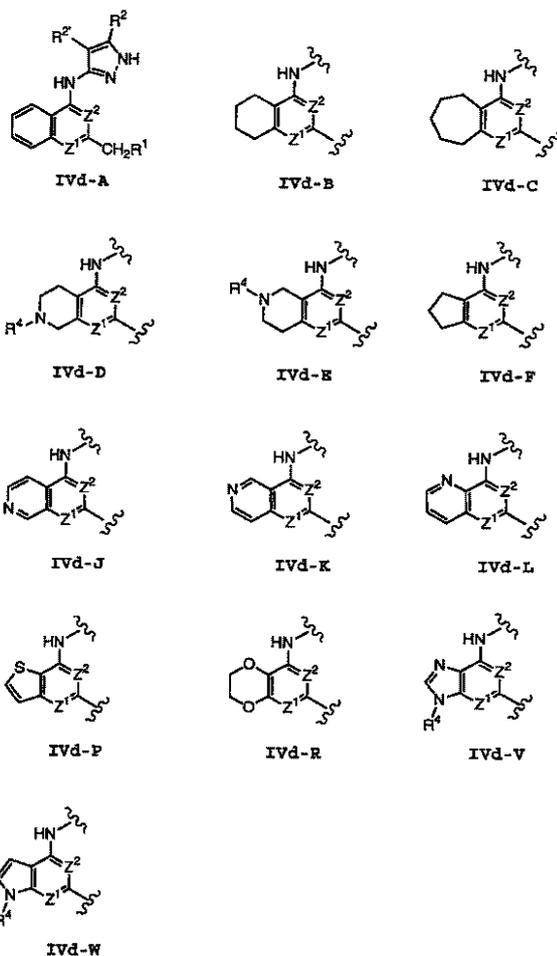
20

【0401】

式IVdの R^x および R^y によって形成される好ましい環としては、0～2個のヘテロ原子を有する不飽和または部分的に不飽和の5員環、6員環または7員環が挙げられ、ここで、前記 R^x/R^y 環は、必要に応じて置換される。これは、ピリジン環を含む二環式環系を提供する。式IVaの好ましいピリジン環系が、以下に示される。

【0402】

【化41】



10

20

30

式IVdのより好ましいピリジン環系としては、IVd-A、IVd-B、IVd-D、IVd-E、IVd-J、IVd-P、およびIVd-V、最も好ましくは、IVd-A、IVd-B、IVd-D、IVd-E、およびIVd-Jが挙げられる。なおより好ましい、式IVdのピリジン環系は、上記のものを含み、ここで、 Z^1 は、窒素であり、そして Z^2 は、CHである。

40

【0403】

式IVdの好ましい R^x 基としては、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または $C_1 - 4$ 脂肪族基（例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、もしくはイソプロピル）が挙げられる。

【0404】

式IVdの好ましい R^y 基としては、 $T - R^3$ または $L - Z - R^3$ が挙げられ、ここでTは、原子価結合またはメチレンであり、Lは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ であり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 、もしくは $-OR$ である。好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、

50

イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアシルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアシル（例えば、メトキシメチルもしくはメトキシエチル）、アシルアミノもしくはジアシルアミノ（例えば、エチルアミノもしくはジメチルアミノ）、アシルアミノアルコキシもしくはジアシルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルもしくはハロ置換フェニル）が挙げられる。

【0405】

式IVdの R^x 基および R^y 基が一緒になって、形成される環は、置換されてもよく、置換されなくてもよい。適切な置換基としては、 $-R$ 、ハロ、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ （必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族）、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、または $-OC(=O)N(R^4)_2$ が挙げられ、 R および R^4 は、上記に定義されるとおりである。好ましい R^x/R^y 環置換基としては、 $-$ ハロ、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ が挙げられ、ここで、 R は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族である。

10

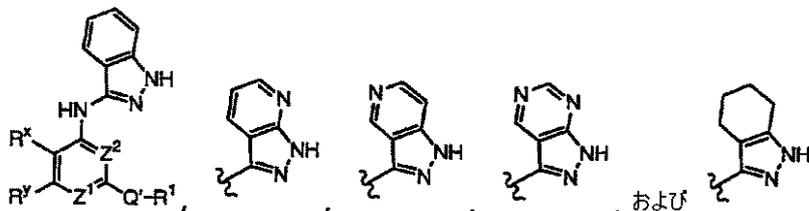
20

【0406】

式IVdの R^2 基および $R^{2'}$ 基は、一緒になって縮合環を形成し、従って、ピラゾール環を含む二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和の6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、以下のピラゾール含有二環式環系を有する式IVd化合物に例示される：

【0407】

【化42】



30

式IVdの $R^2/R^{2'}$ 縮合環における好ましい置換基としては、以下の1つ以上が挙げられる： $-$ ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル)、ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖、分枝鎖、または環式のアルキル基である。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル)基は、メチルである。

40

【0408】

式IVdのピラゾール環系が単環式である場合、好ましい R^2 基としては、水素、またはアリール、ヘテロアリールもしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基が挙げられる。このような好ましい R^2 基の例としては、 H 、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、*i*-プロピル、シクロペンチル、ヒドロキシプロピル、メトキシプロピル、およびベンジルオキシプロピルが挙げられる。好ましい $R^{2'}$ 基は、水素である。

【0409】

式IVdの環Dが単環式である場合、好ましい環D基としては、フェニル、ピリジル、ピ

50

リダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。

【0410】

式IVdの環Dが二環式である場合、好ましい二環式環D基としては、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、シノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、1,8-ナフチリジニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

【0411】

式IVdの環Dにおいて、好ましいT-R⁵またはV-Z-R⁵置換基としては、-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-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、および-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂が挙げられ、ここで、Rは、水素、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましいR⁵置換基としては、-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁₋₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、もしくはt-ブチル)および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。

【0412】

存在する場合、式IVdの好ましいR⁸基としては、R、OR、およびN(R⁴)₂が挙げられる。好ましいR⁸の例としては、メチル、エチル、NH₂、NH₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂NH、N(CH₃)₂CH₂CH₂O、(ピペリジン-1-イル)CH₂CH₂O、およびNH₂CH₂CH₂Oが挙げられる。

【0413】

式IVdの好ましいQ'基としては、-C(R^{6'})₂または1,2-シクロプロパンジイルが挙げられ、ここで、各R^{6'}は、水素またはメチルから独立して選択される。より好ましいQ'基は、-CH₂-である。

【0414】

好ましい式IVd化合物は、以下からなる群から選択される1つ以上、より好ましくは全ての特徴を有する：

(a) R^xは、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁₋₄脂肪族基であり、そしてR^yは、T-R³またはL-Z-R³であり、ここで、Tは原子価結合またはメチレンであり、そしてR³は、-R、-N(R⁴)₂、または-ORであり；あるいはR^xおよびR^yは、これらの間に介在する原子と一緒にあって、酸素、硫黄、または窒素から選択された、0~2個のヘテロ原子を有する、縮合された、不飽和、または部分的に不飽和の5~6員環を形成し、ここで、R^xおよびR^yによって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、T-R³またはL-Z-R³によって独立して置換され、そしてR^xおよびR^yによって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、R⁴によって独立して置換される；

(b) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合またはメチレン単位であり、そしてここで前記メチレン単位は、必要に応じて、-O-、-NH、または-S-によ

って置換される；

(c) 環 D は、5 ~ 7 員の単環式もしくは 8 ~ 10 員の二環式のアリアル環またはヘテロアリアル環である；および

(d) R^2 は、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であるが、あるいは R^2 および $R^{2'}$ は、一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する。

【0415】

式 I V d のより好ましい化合物は、以下からなる群から選択される 1 つ以上、およびより好ましくは全ての特徴を有する：

(a) R^y は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり、ここで、T は原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ 、から選択され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリアルから選択され；あるいは R^x および R^y は、これらの間に介在する原子と一緒に、ベンゾ環、ピリド環、シクロペント環、シクロヘキソ環、シクロヘプト環、チエノ環、ピペリジノ環、またはイミダゾ環を形成し、ここで R^x および R^y によって形成された前記縮合環の各置換可能な環炭素は、オキソ、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ によって独立して置換され、そして R^x および R^y によって形成された前記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換される；

(b) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、5 ~ 6 員の単環式もしくは 8 ~ 10 員の二環式のアリアル環またはヘテロアリアル環である；

(c) R^2 は、 $-R$ であり、そして $R^{2'}$ は、水素であり、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリアル環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される；

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-H$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または 5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリアルから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^4)-$ である；および

(e) Q' は、 $-C(R^{6'})_2-$ 、または 1, 2-シクロプロパンジイルであり、ここで、各 $R^{6'}$ は、水素またはメチルから独立して選択される。

【0416】

なおより好ましい式 I V d の化合物は、以下からなる群から選択される 1 つ以上、そしてより好ましくは全ての特徴を有する：

(a) R^x は、水素、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、メチルアミノ、またはアセトアミドであり、そして R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル、またはメトキシメチルから選択されるか；あるいは R^x および R^y が、これらの間に介在する原子と一緒に、ベンゾ環、ピリド環、ピペリジノ環、またはシクロヘキソ環を形成し、ここで前記環は、必要に応じて、 $-H$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4COR$ 、 $-NR^4SO_2R$ 、または $-SO_2N(R^4)_2$ で置換され、ここで R は、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基である；

(b) R^1 は、 $T-(環D)$ であり、ここで T は、原子価結合であり、そして環 D は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COC$

10

20

30

40

50

$H_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 1 つまたは 2 つの基で必要に応じて置換される、5 ~ 6 員のアリールまたはヘテロアリール環である；

(c) R^2 は、水素またはアリール、ヘテロアリールもしくは C_{1-6} 脂肪族基から選択される置換された基または置換されていない基であり、そして $R^{2'}$ は、水素である；および

(d) R^3 は、 $-R$ 、 $-OR$ または $-N(R^4)_2$ から選択され、ここで、 R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、5 ~ 6 員のヘテロシクリル、フェニル、または 5 ~ 6 員のヘテロアリールから選択され、そして L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NH-$ である；

(e) 環 D は、 $-$ 八口、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ 、または $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ から選択される 3 個までの置換基によって置換され、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール環、または 5 ~ 6 員の複素環式環から選択される；および

(f) Q' は、 $-CH_2-$ である。

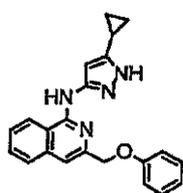
【0417】

式 IVd の代表的な化合物が、以下の表 12 に示される

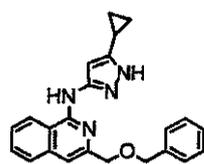
【0418】

【表 12】

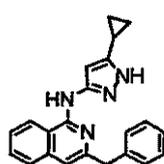
表12



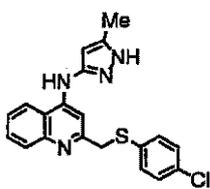
IVd-1



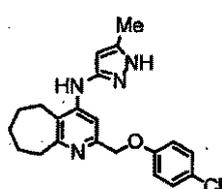
IVd-2



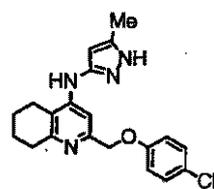
IVd-3



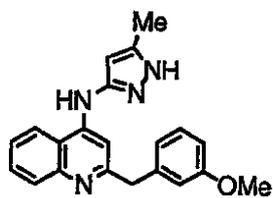
IVd-4



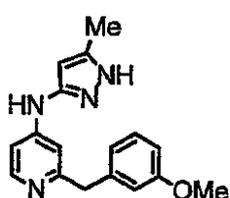
IVd-5



IVd-6



IVd-7



IVd-8

別の実施形態において、本発明は、式 IVd の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。

【0419】

本発明の別の局面は、Aurora-2 インヒビターを用いて、Aurora-2 媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 IVd の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含す

10

20

30

40

50

る。

【0420】

本発明の別の局面は、患者における Aurora - 2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 I V d の化合物または前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

【0421】

本発明の別の局面は、GSK - 3 インヒビターを用いて、GSK - 3 媒介性疾患を処置するかまたは予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、有効な量の式 I V d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0422】

本発明の1つの局面は、必要とする患者におけるグリコーゲン合成を高める方法および/またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、患者に、治療有効量の式 I V d の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、特に糖尿病患者に対して有用である。別の方法は、過剰リン酸化 Tauタンパク質の生成の阻害に関し、これは、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは遅くすることにおいて有用である。別の方法は、 τ -カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは精神分裂病を処置するために有用である。

10

【0423】

本発明の別の局面は、患者における GSK - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、患者に、式 I V d の化合物およびまたは前記化合物を含む組成物を投与する工程を包含する。

20

【0424】

別の方法は、生物学的サンプルにおける Aurora - 2 または GSK - 3 活性の阻害に関し、この方法は、生物学的サンプルを、Aurora - 2 または GSK - 3 を阻害するために有効な量で、式 I V d の Aurora - 2 インヒビターもしくは GSK - 3 インヒビター、またはこれらの薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0425】

Aurora - 2 または GSK - 3 の阻害に関する各前述の方法、またはそれによって緩和される疾患の処置は、好ましくは、上記のような式 I V d の好ましい化合物を用いて実行される。

30

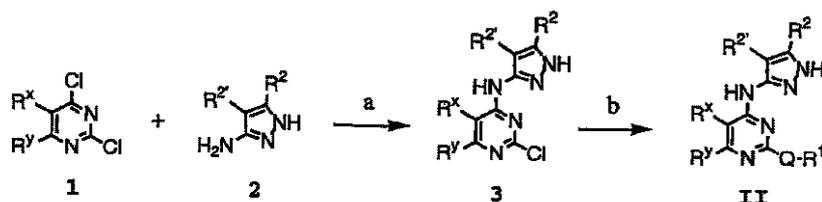
【0426】

本発明の化合物は、一般スキーム I ~ VII、それに従う一般の方法、および以下の調製の例によって例示されるような、類似化合物についての当業者に公知の方法によって、一般に調製され得る。

【0427】

【化43】

スキーム I



40

試薬：(a) EtOH、Et₃N、室温；(b) R¹-OH (Q = S、NHもしくはO) または R¹-CH₂-M / 触媒 (Mは、AlもしくはMgもしくはSnであり、触媒 = PdもしくはNi)。

上記のスキーム I は、本化合物の調製のための一般経路を示す。ジクロロ化された開始物質 1 は、J. Indian. Chem. Soc., 61, 690 ~ 693 (1984) または J. Med. Chem., 37, 3828 ~ 3833 (1994) で報告される方法

50

に類似した方法を用いて調製され得る。Bioorg. Med. Chem. Lett, 10, 11, 1175~1180, (2000)またはJ. Het. Chem, 21, 1161~1167, (1984)に記載されるような様式における、アミノピラゾール(またはアミノインダゾール)2との1の反応は、可変性のモノクロロ中間体3を提供する。R¹-Qによって3のクロロ基を置換するための条件は、Qリンカー部分の性質に依存し、そして一般にこの分野において公知である。例えば、J. Med. Chem, 38, 14, 2763~2773, (1995)(ここで、Qは、N-リンクである)、またはChem. Pharm. Bull., 40, 1, 227~229, (1992)(S-リンク)、またはJ. Het. Chem., 21, 1161~1167, (1984)(O-リンク)またはBioorg. Med. Chem. Lett, 8, 20, 2891~2896, (1998)(C-リンク)を参照のこと。

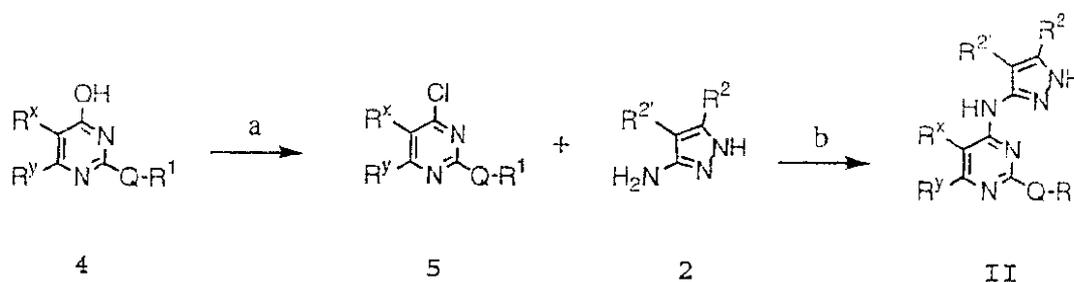
10

【0428】

(スキームII)

【0429】

【化44】



20

試薬：(a) POCl₃, Pr₃N, 110 ; (b) EtOH, Et₃N, 室温。

【0430】

上記のスキームIIは、本化合物の調製のための代替的な経路を示す。出発物質4を、類似化合物について記載される様式と同様な様式で調製し得る。Chem. Heterocycl. Compd., 35, 7, 818-820 (1999)(ここで、QはN-結合である)、Indian J. Chem. Sect. B, 22, 1, 37-42 (1983)(N-結合)、Pestic. Sci, 47, 2, 103-114 (1996)(O-結合)、J. Med. Chem., 23, 8, 913-918 (1980)(S-結合)、またはPharmazie, 43, 7, 475-476 (1988)(C-結合)を参照のこと。4の塩素化は、中間体5を与える。J. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000)(QはN-結合である)、Pestic. Sci, 47, 2, 103-114 (1996)(O-結合)、J. Med. Chem., 41, 20, 3793-3803 (1998)(S-結合)、またはJ. Med. Chem., 43, 22, 4288-4312 (2000)(C-結合)を参照のこと。本発明の化合物を提供するためのアミノピラゾール(またはアミノインダゾール)2を用いた中間体5における4-Cl基の置換を、類似化合物について公知の方法に従って実施し得る。J. Med. Chem., 38, 14, 2763-2773 (1995)(ここで、QはN-結合である)、Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 4, 421-424 (1997)(O-結合)、Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 703-706 (2000)(S-結合)、またはJ. Med. Chem., 41, 21, 4021-4035 (1998)(C-結合)を参照のこと。

30

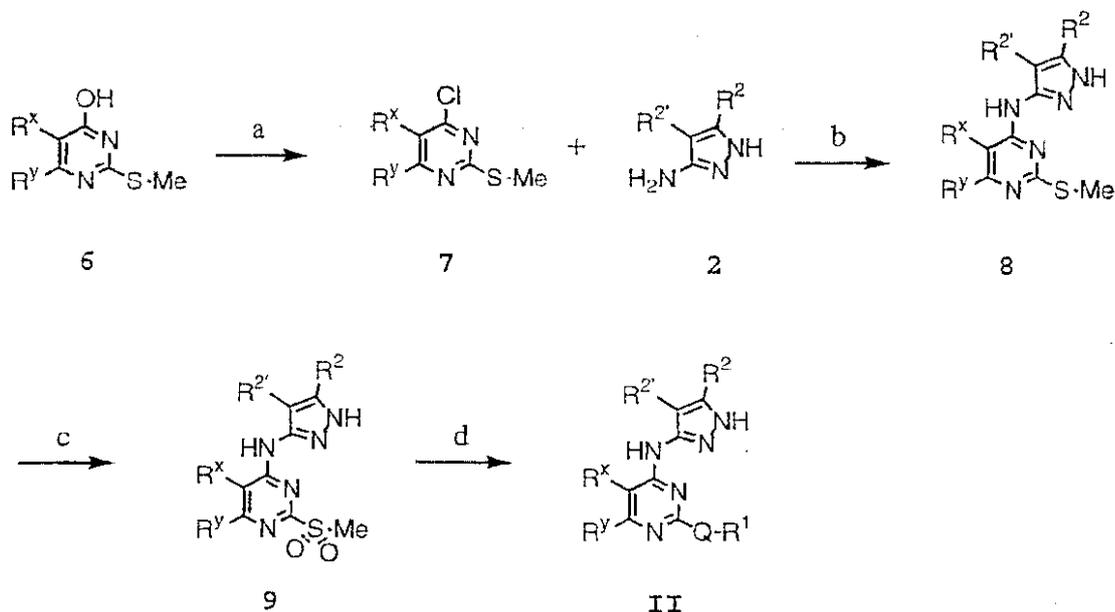
40

【0431】

(スキームIII)

【0432】

【化45】



10

試薬：(a) POCl_3 ；(b) EtOH , Et_3N , 室温；(c) オキソン (Oxone)；(d) $\text{R}^1\text{-QH}$ ($\text{Q} = \text{S}$, NH または O) または $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ / 触媒 (M は Al または Mg または Sn であり、触媒は Pd^0 または Ni^0 である)。

20

【0433】

上記のスキーム III は、本化合物を調製するための別の代替的な経路を示す。出発物質 6 を、塩素化して中間体 7 を与え得る。アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) 2 を用いた 7 中の 4-クロロ基の置換は、中間体 8 を与え、中間体 8 は、メチルスルファニル基が酸化されると、メチルスルホン 9 を与える。9 のメチルスルホニル基を、 $\text{R}^1\text{-QH}$ で容易に置換して、所望される生成物 I を与え得る。J. Am. Chem. Soc., 81, 5997-6006 (1959) (ここで、Q は N-結合である) または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 821-826 (2000) (S-結合) を参照のこと。

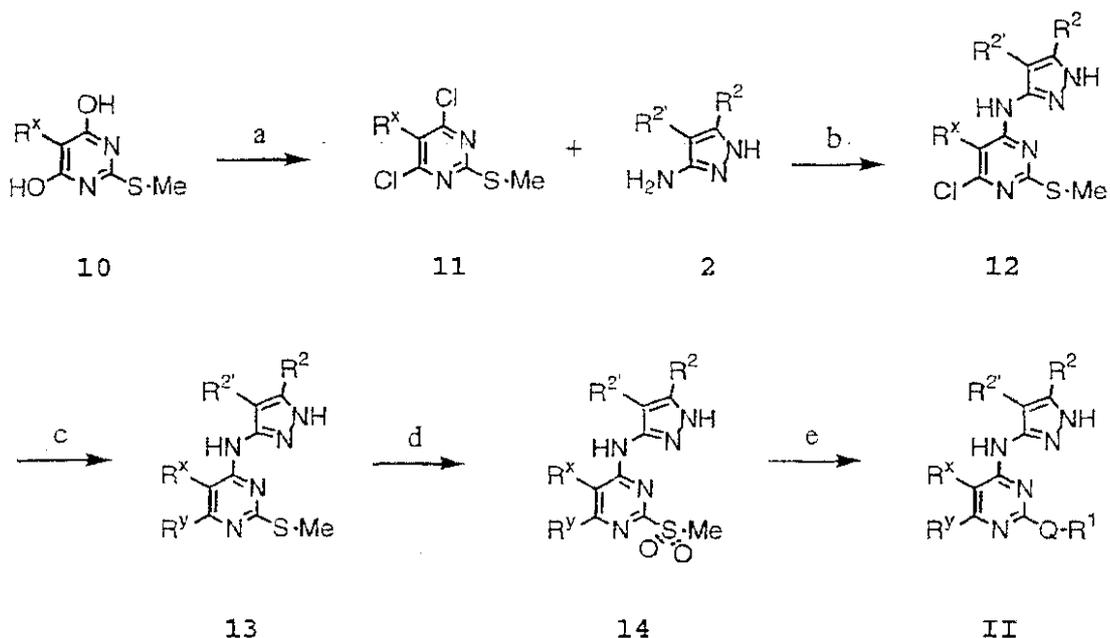
【0434】

30

(スキーム IV)

【0435】

【化46】



10

20

30

試薬：(a) POCl_3 ；(b) EtOH , Et_3N , 室温；(c) $\text{R}^y - \text{H}$ ($\text{R} = \text{S}$, NH または O)；(d) オキシソム；(e) $\text{R}^1 - \text{QH}$ ($\text{Q} = \text{S}$, NH または O)または $\text{R}^1 - \text{CH}_2 - \text{M}$ / 触媒 (M は Al または Mg または Sn であり、触媒は Pd^0 または Ni^0 である)。

【0436】

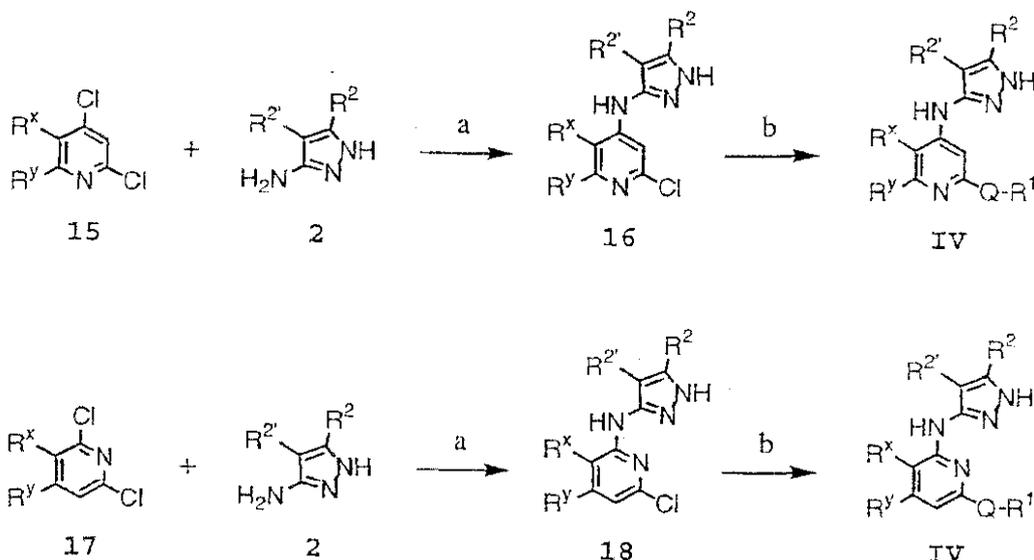
上記のスキームIVは、本化合物の調製のための一般的な経路を示し、ここで、 R^y は、窒素、酸素または硫黄のヘテロ原子を介してピリミジンコアに結合されている基である。出発の4,6-ジヒドロキシ-2-メチルスルファニルピリミジン10を、*J. Med. Chem.*, 27, 12, 1621-1629 (1984)に記載されるように調製し得る。中間体11のクロロ基を、米国特許第2585906号(ICI, 1949)中に報告される手順と同様な手順に従って、アミノピラゾール(またはアミノインダゾール)2で、次いで、別のアミン(またはアルコールもしくはチオール)で順次置換し得る。次いで、13のメチルスルファニル基を、酸化して、メチルスルホン14を与え得る。14のメチルスルホン基の置換は、所望の生成物IIを与える。

【0437】

(スキームV)

【0438】

【化47】



10

20

30

40

50

上記のスキーム V は、式 IV a、IV b、IV c、および IV d の化合物の調製についての一般的な経路を示す。工程 (a) および工程 (b) は、上記のスキーム I において記載される対応する工程に類似する。Indian J. Chem. Sect. B, 34, 9, 1995, 778 - 790; J. Chem. Soc., 1947, 899 - 905; J. Chem. Soc., 34, 9, 1948, 777 - 782; および Indian J. Chem., 1967, 467 - 470 を参照のこと。

【0439】

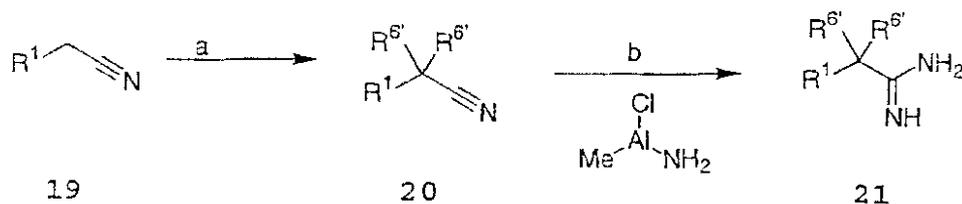
上記スキーム I ~ IV に示される合成的な変換は、以下の方法によってさらに例示される。

【0440】

(スキーム VI)

【0441】

【化48】



上記のスキーム VI は、Q が $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2-$ である化合物を調製するために使用されるアリールグアニジン中間体を調製するための一般的な経路を示す。化合物 20 を調製するための工程 (a) での 19 のモノアルキル化またはビスアルキル化を、Jeffery, J. E. ら, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1996 (21) 2583 - 2589; Gnecco, D. ら, Org. Prep. Proced. Int., 1996, 28 (4), 478 - 480; Fedorynski, M. および Jonczyk, A., Org. Prep. Proced. Int., 1995, 27 (3), 355 - 359; Suzuki, S. ら, Can. J. Chem., 1994, 71 (2) 357 - 361; および Prasad, G. ら, J. Org. Chem., 1991, (25), 7188 - 7190 により記載される方法と実質的に同様な方法を使用することによって達成し得る。化合物 20 から化合物 21 を調製するための工程 (b) の方法を、Moss, R. ら, Tetrahedron Lett., 1995, (48), 8761 - 8764 および Garigipati, R., Tetrahedron Lett., 1990, (14), 1969 - 1972 により記載される方法と実質的に同様な方法を使用する

ことによって達成し得る。

【0442】

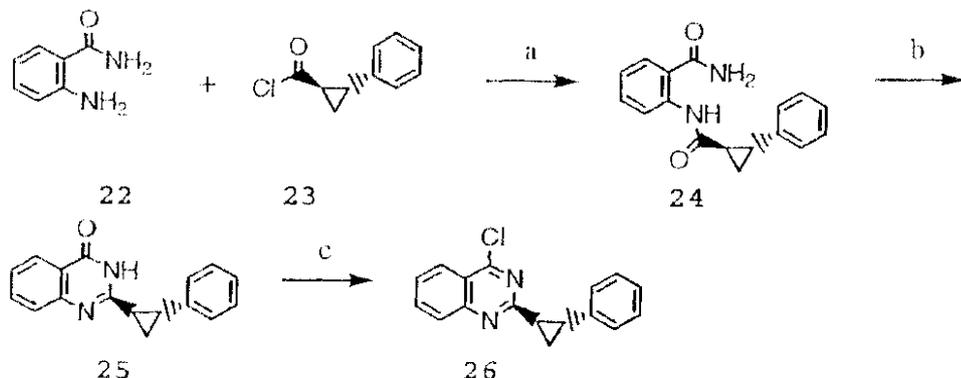
次いで、スキームV Iに従って調製されるアリールグアニジン中間体を、上記のスキームI ~ Vに記載される方法および当業者に公知の方法によって本発明の化合物を調製するために使用し得る。

【0443】

(スキームV I I)

【0444】

【化49】



10

20

上記のスキームV I Iは、Qが1,2-シクロプロパンジイルである式I Iの化合物を調製するために使用され得る一般的な方法を示す。次いで、化合物26を、上記のスキームI工程(b)に記載される方法を使用して、所望されるアミノ-ピラゾール化合物を調製するために使用し得る。

【0445】

(方法A) エタノール(220 mL)中の2,4-ジクロロキナゾリン(12.69 g、63 mmol)および3-アミノ-5-メチルピラゾール(6.18 g、63 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(8.13 mL、63 mmol)を添加し、そして反応混合物を、室温で3時間攪拌する。次いで、淡黄色の沈殿物を濾過により収集し、冷エタノールで洗浄し、そして減圧下で乾燥して、(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

30

【0446】

上記で調製された(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(155 mg、0.6 mmol)および3-クロロアニリン(0.316 mL、2.99 mmol)を、tert-ブタノール(3 mL)中で20時間にわたって還流する。この混合物を、減圧下で濃縮し、そして残渣を、EtOH/H₂O(1 mL/3 mL)中に懸濁する。K₂CO₃(83 mg、0.6 mmol)を添加して、そして懸濁液を、室温で2時間攪拌する。形成される固体を収集し、そして減圧下で乾燥して、生成物[2-(3-クロロフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

40

【0447】

(方法B) THF(2 mL)中の水素化ナトリウム(45 mg、1.12 mmol)を、3-メトキシフェノール(0.94 g、7.6 mmol)で処理し、そして反応混合物を発泡しなくなるまで攪拌する。THFを減圧下で除去し、そして上記で調製された(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(150 mg、0.51 mmol)を添加する。反応混合物を、100 °Cで20時間攪拌し、次いで、K₂CO₃水溶液中に注ぎ、そして室温で2時間攪拌する。形成される固体を収集し、そしてエタノールから再結晶して、生成物[2-(3-メトキシフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

50

【0448】

(方法C) オキシ塩化リン(10 mL)中の4-ヒドロキシ-2-フェノキシメチルキナゾリン(2 g、7.93 mmol)の溶液に、トリプロピルアミン(3.02 mL、15.8 mmol)を添加し、そして反応混合物を、110 で30分間加熱する。過剰なオキシ塩化リンを減圧下でエバポレートし、残渣を氷冷NaHCO₃水溶液に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートする。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配)で精製して、4-クロロ-2-フェノキシメチルキナゾリンを得る。

【0449】

THF(30 mL)中の上記4-クロロ-2-フェノキシメチルキナゾリン(0.5 g、1.85 mmol)の溶液に、3-アミノ-5-シクロプロピルピラゾール(0.47 g、3.69 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を65 で24時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そしてエタノールを添加する。白色固体が生成され、そしてこれを濾過により収集し、そして減圧下で乾燥して、(5-cシクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェノキシメチル-キナゾリン-4-イル)-アミンを得る。

【0450】

(方法D) THF(5 mL)中の上記の調製した(2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(123 mg、0.43 mmol)の溶液に、NiCl₂(dppp)(12 mg、2.1・10⁻⁵ mol)、続いてTHF中の1M 塩化ベンジルマグネシウム(2.15 mL、2.15 mmol)を添加する。この溶液を50 で20時間加熱し、次いで、反応混合物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、そして生成物を酢酸エチル中で抽出する。この溶媒をエバポレートし、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望される(2-ベンジル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0451】

(方法E) (2-クロロキナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(200 mg、0.77 mmol)および4-アセトアミドチオフェノール(644 mg、3.85 mmol)の溶液を、tert-ブタノール(3 mL)中で20時間にわたって還流する。この混合物にジエチルエーテル(10 mL)を添加し、そして固体が形成され、この固体を濾過により収集する。この固体をEtOH/H₂O 1 mL/3 mL中に懸濁し、次いでK₂CO₃(110 mg、0.8 mmol)を添加し、そしてこの懸濁液を室温で2時間攪拌する。固体が形成され、そしてこれを収集し、そして減圧下で乾燥して、生成物[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0452】

(方法F) DMF(10 mL)中の2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン(500 mg、2.46 mmol)および3-アミノ-5-シクロプロピルピラゾール(303 mg、2.46 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.357 mL、2.56 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム(368 mg、2.46 mmol)を添加し、そして反応混合物を、90 で20時間加熱する。反応混合物を、酢酸エチルと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、そして減圧下でエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配)により精製して、(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0453】

上記で調製された(2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを、方法Lに記載されるように2-ナフタレンメルカプタンと反応させて、所望の(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフタレン-2-イルスルファニル)-5,6,7

、8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]-アミンを得る。

【0454】

(方法G) THF/水(1/1、10 mL)の混合物中の(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(110 mg、0.26 mmol)の溶液を、1 M LiOH(0.75 mL、0.75 mmol)で処理する。この混合物を室温で20時間攪拌し、次いで1 M HCl(0.75 mL、0.75 mmol)で中和する。固体が形成され、そしてこれを濾過により収集して、所望の[2-(3-カルボキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

10

【0455】

(方法H) ジクロロエタン(3 mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(23 mg、5.54 · 10⁻⁵ mol)の溶液を、ジクロロメタン中の1 M BBr₃(222 μL、2.21 · 10⁻⁴)で処理する。この混合物を、DCM中の1 M BBr₃(222 μL、2.21 · 10⁻⁴ mol)を添加する前に、80 °Cで4時間加熱する。この反応混合物を、80 °Cでさらに3時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そして残留するBBr₃をクエンチするために、メタノールを残渣に添加する。この溶媒を減圧下でエバポレートし、そしてこの操作を3回繰り返す。1 M HCl(2 mL)を固体残渣に添加し、そして懸濁液を室温で15時間攪拌する。固体を濾過により収集し、そして水/EtOH混合物(3/1、8 mL)中に懸濁する。この混合物を、NaHCO₃で中和し、そして室温で2時間攪拌する。次いで、この固体を濾過により収集し、水およびジエチルエーテルでリンスして、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

20

【0456】

(方法I) DMF(1 mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシ-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(32 mg、7.87 · 10⁻⁵ mol)の溶液に炭酸カリウム(65 mg、4.72 · 10⁻⁴ mol)を添加し、そしてこの反応混合物を80 °Cまで加熱する。次いで、N-(3-クロロプロピル)モルホリン(39 mg、2.36 · 10⁻⁴ mol)を添加し、そして混合物を80 °Cで4時間攪拌し、室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

30

【0457】

(方法J) メタノール(5 mL)中の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ニトロキナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(147 mg、3.38 · 10⁻⁴ mol)の溶液にPd/C 10%(40 mg)を添加し、そして反応混合物をバルーン圧力で水素を用いて45 °Cで20時間処理する。この触媒を、セライトのパッドを通して濾過し、次いでこれを希塩酸で洗浄する。合わせた黄色の濾液をエバポレートし、そして得られた固体残渣をメタノールから結晶化して、所望の[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ヒドロキシアミノキナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

40

【0458】

(方法K) [2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-ニトロキナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(182 mg、4.18 · 10⁻⁴ mol)を、EtOH/水/AcOH混合物(25/10/1、36 mL)中に溶解し、そして反応物を90 °Cで加熱する。鉄粉(93 mg)を添加し、そして

50

この混合物を 90 で 4 時間攪拌し、室温まで冷却し、そしてセライトのパッドを通して濾過する。このパッドをメタノールで洗浄し、そして合わせた濾液を減圧下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH 勾配) により精製して、所望の [2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-7-アミノキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0459】

(方法L) DMF (7 mL) 中の 2,4-ジクロロ-6-フェニル-ピリミジン (300 mg、1.33 mmol) および 3-アミノ-5-メチルピラゾール (129 mg、1.33 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (195 μ L、1.40 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム (200 mg、1.33 mmol) を添加し、そして反応混合物を 90 で 15 時間攪拌する。得られた溶液を、酢酸エチルと水との間で分配し、そして有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、次いで減圧下で濃縮する。残渣をメタノール中で粉碎し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、(2-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (236 mg、62%) を得る。

10

【0460】

上記で調製した (2-クロロ-6-フェニル-ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (60 mg、0.21 mmol) を、tert-ブタノール (5 mL) 中の 4-アセトアミドチオフェノール (176 mg、1.05 mmol) と合わせ、そしてこの混合物を 20 時間、還流しながら加熱する。この反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルと NaHCO₃ 水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM/MeOH 勾配) によって精製して、[2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (74 mg、85%) を得る。

20

【0461】

(方法M) EtOH/水の混合物 (1/1、140 mL) 中の 4,6-ジヒドロキシメルカプトピリミジン (8 g、55 mmol) の懸濁液に、NaOH (2.33 g、58.3 mmol)、続いて塩化 4-メトキシベンジル (7.90 mL、58.3 mmol) を添加する。この溶液を 60 で 1.5 時間、次いで室温でさらに 6 時間攪拌する。得られた白色沈殿物を濾過により収集して、4,6-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリミジンを得る。

30

【0462】

上記で調製した 4,6-ジヒドロキシ-2-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリミジン (2.5 g、9.46 mmol) を POCl₃ (20 mL) 中に懸濁し、そしてトリプロピルアミン (3.60 mL、18.9 mmol) をこの混合物に滴下する。次いで、この反応を 110 で 4 時間加熱する。褐色溶液を室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。残渣を氷冷 NaHCO₃ に注ぎ、次いで生成物を酢酸エチルで抽出する。有機相を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配) により精製して、4,6-ジクロロ-2-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリミジンを得る。

40

【0463】

BuOH (20 mL) 中の上記で調製した 4,6-ジクロロ-2-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-ピリミジン (915 mg、3.04 mmol) および 3-アミノ-5-メチルピラゾール (310 mg、3.19 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.56 mL、3.19 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム (455 mg、3.04 mmol) を添加する。この反応混合物を 120 で 15 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配) により精製して、[6-クロロ-2-(4-メトキシ-ベンジルスル

50

アニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

【0464】

1 - メチルピペラジン (10 mL) 中の上記で調製された [6 - クロロ - 2 - (4 - メトキシ - ベンジルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (500 mg、 1.38 mmol) を 130 で 15 時間加熱する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン / MeOH 勾配) により精製して、所望の生成物 [2 - (4 - メトキシ - ベンジルスルファニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

10

【0465】

(方法 N) ジクロロエタン (5 mL) 中の [2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (100 mg 、 $2.24 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) の溶液を、DCM 中の 1 M BBr₃ ($896 \mu\text{L}$ 、 $8.96 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) で処理する。次いで、この混合物を、DCM 中の 1 M BBr₃ ($896 \mu\text{L}$ 、 $8.96 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) を添加する前に、80 で 4 時間加熱する。次いで、この反応混合物を、80 でさらに 3 時間加熱する。溶媒をエバポレートし、そしてあらゆる残留する BBr₃ をクエンチするために、メタノールを残渣に添加する。溶媒を減圧下でエバポレートし、そしてこのエバポレーション工程を 3 回繰り返す。1 M HCl (8 mL) を固体残渣に添加し、そして懸濁液を室温で 15 時間攪拌する。固体を濾過により収集し、そして水 / EtOH の混合物 (3 / 1 24 mL) 中に懸濁する。この混合物を NaHCO₃ で中和し、そして室温で 2 時間攪拌する。次いで、固体を濾過により収集し、水およびジエチルエーテルでリンスして、[2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

20

【0466】

DMF (3 mL) 中の上記で調製した [2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - (4 - ヒドロキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (70 mg 、 $1.62 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) の溶液に、炭酸カリウム (134 mg 、 $9.71 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) を添加する。この反応混合物を、塩酸 1 - ジメチルアミノ - 3 - クロロプロパン (77 mg 、 $4.86 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) を添加する前に、80 まで加熱する。この混合物を 80 で 4 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして溶媒をエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 {2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イル} - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

30

【0467】

(方法 O) THF (100 mL) 中の [6 - メトキシカルボニル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (2 g 、 4.85 mmol) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (0.32 g 、 14.5 mmol) を添加する。この反応混合物を 50 で 1.5 時間攪拌する。次いで、この反応を希塩酸でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そしてエバポレートする。固体残渣を酢酸エチル中で粉碎し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、所望の生成物 [6 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得る。

40

【0468】

(方法 P) BuOH (60 mL) 中の 4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルスルファニル - ピ

50

リミジン (5 g、25.6 mmol) および 3-アミノ-5-メチルピラゾール (2.61 g、26.9 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (4.69 mL、26.9 mmol)、続いてヨウ化ナトリウム (3.84 g、25.6 mmol) を添加する。この反応混合物を 120 で 15 時間攪拌する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/AcOEt 勾配) により精製して、[6-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

【0469】

上記で調製した [6-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (2.42 g、9.46 mmol) を、モルホリン (10 mL) 中、130 で 15 時間加熱する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、そして固体残渣を EtOH 中で粉碎し、そして濾過により収集して、[2-メチルスルファニル-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

10

【0470】

MeOH (10 mL) 中の上記で調製した [2-メチルスルファニル-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (500 mg、1.63 mmol) の懸濁液に、水 (10 mL) 中のオキソン (3.0 g) の溶液を添加する。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、そして大部分の溶媒をエバポレートする。残渣を DCM と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、そしてエバポレートする。残渣を MeOH 中で粉碎し、そして得られた白色固体を濾過により収集して、[2-メチルスルホニル-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

20

【0471】

上記で調製した [2-メチルスルホニル-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (178 mg、0.52 mmol) および 4-アセトアミドチオフェノール (176 mg、1.05 mmol) を、tert-ブタノール (5 mL) 中で 20 時間にわたって還流する。反応混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルと NaHCO₃ 水溶液との間で分配する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 [2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-6-(モルホリン-4-イル)-ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミンを得る。

30

【0472】

本明細書中に記載される本発明がより完全に理解され得るために、以下の実施例を説明する。これらの実施例は、説明の目的のみのためであり、そしてどのような様式においても本発明を制限するとは解釈されるべきでないことは理解されるべきである。

【0473】

(合成実施例)

以下の HPLC 法を、以下に述べる合成実施例に指定されるような化合物の分析に使用した。本明細書中で使用される場合、用語「R_t」とは、指定された HPLC 法を使用して、化合物に関して観察される保持時間をいう。

40

【0474】

(HPLC 法 A)

カラム: C18、3 μm、2.1 x 50 mm、Jones Chromatography による「Lighting」。

【0475】

勾配: 4 分間にわたる 100% 水 (1% アセトニトリル、0.1% TFA を含有する) ~ 100% アセトニトリル (0.1% TFA を含有する)、100% アセトニ

50

トリルで1.4分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は7.0分間。流速：0.8 mL / 分。

【0476】

(HPLC法B)

カラム：C18、5 μm、4.6 × 150 mm、Raininによる「Dynamax」。

【0477】

勾配：20分間にわたる100% 水(1% アセトニトリル、0.1% TFAを含有する) ~ 100% アセトニトリル(0.1% TFAを含有する)、100% アセトニトリルで7.0分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は31.5分間。流速：1.0 mL / 分。

10

【0478】

(HPLC法C)

カラム：シアノ(Cyano)、5 μm、4.6 × 150 mm、Varianによる「Microsorb」。

【0479】

勾配：20分間にわたる99% 水(0.1% TFA)、1% アセトニトリル(0.1% TFAを含有する) ~ 50% 水(0.1% TFA)、50% アセトニトリル(0.1% TFAを含有する)、8.0分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は30分間。流速：1.0 mL / 分。

20

【0480】

(HPLC法D)

カラム：Waters(YMC) ODS-AQ 2.0 × 50 mm、S5、120A。

【0481】

勾配：5.0分間にわたる90% 水(0.2% ギ酸)、10% アセトニトリル(0.1% ギ酸を含有する) ~ 10% 水(0.1% ギ酸)、90% アセトニトリル(0.1% ギ酸を含有する)、0.8分間保持し、そして初期条件に戻る。総実行時間は7.0分間。流速：1.0 mL / 分。

【0482】

(HPLC法E)

カラム：50 × 2.0 mm、Hypersil C18 BDS; 5 μm。

30

【0483】

勾配：2.1分間にわたる100% 水(0.1% TFA) ~ 5% 水(0.1% TFA)、95% アセトニトリル(0.1% TFAを含有する)の溶離、2.3分後に初期条件に戻る。

【0484】

流速：1 mL / 分。

【0485】

(実施例1)((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルスルファニル-キナゾリン-4-イル)-アミン(IIa-1))：上記の方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点 > 300 (dec.))を得た；

40

【0486】

【化50】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 3259, 3170, 3109, 1618, 1594, 1565, 1525, 1476; MS 334.0 (M+H)⁺

50

(実施例2) ([2-(4-クロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-2)): 上記の方法E
と類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点259-260)を得た;

【0487】

【化51】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 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

(固体) 1627, 1606, 1557, 1484, 1473, 1433, 1400, 1339,
1286, 1219; MS 368.0 (M+H)⁺

10

(実施例3) ([2-(2,4-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-3)): 上記の
方法Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点258-259)を得た;

【0488】

【化52】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$

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 (固体) 1623, 1610,
1551, 1488, 1435, 1410, 1339, 1284, 1217; MS 402.0 (M+H)⁺

20

(実施例4) ([2-(4-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-4)): 上記の方法
Eと類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点264-268)を得た;

【0489】

【化53】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 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 (固体) 1622, 1598,

1552, 1492, 1404, 1340, 1292, 1249, 1219, 1171, 1161; MS
364.1 (M+H)⁺

30

(実施例5) ([2-(2-エチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-5)): 上記の方法E
と類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点205-208)を得た;

【0490】

【化54】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 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 (固体)

3262, 2967, 1632, 1605, 1558, 1492, 1434, 1403, 1344,
1294, 1224, 1162; MS 362.1 (M+H)⁺

40

(実施例6) ({2-[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニルスルファニル]} -

50

キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 6)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 > 3 0 0) を得た ;

【 0 4 9 1 】

【 化 5 5 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1628, 1603, 1577, 1548, 1512, 1493, 1448, 1417, 1354, 1275, 1196, 1124; MS 470.1 (M+H)⁺

10

(実施例 7) ([2 - (2 - クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - 5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 7)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 2 6 2 - 2 6 3) を得た ;

【 0 4 9 2 】

【 化 5 6 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1621, 1603, 1569, 1544, 1491; 1448, 1400, 1376, 1336, 1288, 1208; MS 368.0 (M+H)⁺

20

(実施例 8) ([2 - (2 , 3 - ジクロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 8)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 > 3 0 0) を得た ;

【 0 4 9 3 】

【 化 5 7 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1632, 1609, 1561, 1532, 1492, 1432, 1400, 1380, 1345, 1298, 1228, 1162, 1125; MS 402.0 (M+H)⁺

30

(実施例 9) ([2 - (3 - クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 9)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 2 4 8 - 2 4 9) を得た ;

【 0 4 9 4 】

【 化 5 8 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1628, 1611, 1551, 1487, 1432, 1410, 1341, 1292, 1217, 1165; MS 368.0 (M+H)⁺

40

(実施例 1 0) ([2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イルスルファニル) - キナゾリ

50

ン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 1 0)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 5 5 - 2 5 6) を得た ;

【 0 4 9 5 】

【 化 5 9 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体)
1628, 1565, 1550, 1532, 1492, 1430, 1376, 1333, 1292,
1278, 1211; MS 338.2 (M+H)⁺

10

(実施例 1 1) ([2 - (2 - ヒドロキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 1 1)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 2 7 3 - 2 7 5) を得た ;

【 0 4 9 6 】

【 化 6 0 】

$^1\text{H NMR}$ (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
(固体) 1623, 1597, 1552, 1485, 1442, 1404, 1354, 1341,
1289, 1221, 1165; MS 350.1 (M+H)⁺

20

(実施例 1 2) ([2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 1 2)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 2 5 6 - 2 5 8) を得た ;

【 0 4 9 7 】

【 化 6 1 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO)

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 (固体) 1626, 1608, 1556, 1482, 1409,
1341, 1288, 1270, 1219, 1162, 1140; MS 370.1 (M+H)⁺

30

(実施例 1 3) ([2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 1 3)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体 (融点 2 2 9 - 2 3 2) を得た ;

【 0 4 9 8 】

【 化 6 2 】

40

^1H NMR (DMSO) δ

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 (固体)
1625, 1607, 1551, 1503, 1436, 1404, 1342, 1290, 1254,
1237, 1218, 1161, 1137; MS 394.1 (M+H)⁺

(実施例 14) ([2-(3-メチルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-14)): 上記の方法
E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点 249-250)を得た;

【0499】

【化63】

^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 (固体) 1617, 1587, 1558, 1496,
14414, 1387, 1341, 1283, 1221, 1162, 1140; MS 348.1 (M+H)⁺

20

(実施例 15) ([2-(2-メトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-15)): 上記の方
法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点 237-239)を得た;

【0500】

【化64】

^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 (固体) 1632, 1606,
1561, 1480, 1430, 1405, 1344, 1292, 1276, 1251, 1224; MS
364.1 (M+H)⁺

30

(実施例 16) ([2-(2-ナフタレンイルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-16)): 上記の方法
E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点 267-270)を得た;

【0501】

【化65】

^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 (固体) 1624, 1606, 1550, 1487,
1435, 1407, 1341, 1285, 1216, 1158; MS 384.1 (M+H)⁺

40

(実施例 17) ([2-(2,6-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-
イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-17)): 上
記の方法 E と類似の様式で調製し、淡茶色の固体(融点 > 300)を得た;

【0502】

【化66】

50

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1618, 1599, 1565, 1533, 1486, 1424, 1401,
1361, 1344, 1285, 1246, 1216, 1188, 1172; MS 402.0 (M+H)⁺

(実施例 18) ([2-(3,4-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-18)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、淡黄色の固体(融点 268-272)を得た;
【0503】
【化67】

10

 $^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1628, 1607, 1556, 1488, 1436, 1441, 1399,
1367, 1341, 1288, 1216, 1166; MS 402.0 (M+H)⁺

(実施例 19) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-19)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、灰色の固体(融点 192-196)を得た;
【0504】
【化68】

20

 $^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1618, 1606, 1569, 1537, 1487,
1411, 1395, 1369, 1343, 1288, 1273, 1170; MS 374.1 (M+H)⁺

30

(実施例 20) ([2-(2-アミノフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-
(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-20)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、明るい黄色の固体(融点 257-259)を得た;
【0505】
【化69】

 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.11-

2.30 (3H, 2xbr 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
(固体) 1623, 1591, 1567, 1538, 1496, 1483, 1410, 1351

40

(実施例 21) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(IIa-21)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、黄色の固体(融点 233-236)を得た;
【0506】
【化70】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta 0.89$

(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 (固体) 1629, 1606, 1577, 1546, 1509, 1484, 1438, 1413, 1370, 1291, 1219; MS 360.3 (M+H)⁺

(実施例 2 2) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メトキシカルボニルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 2 2)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 2 4 - 2 2 5) を得た ;

【 0 5 0 7 】

【 化 7 1 】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta 0.52 (2\text{H, m}), 0.86 (2\text{H, m}), 1.67 (1\text{H, m}), 3.86 (3\text{H, s}), 5.60 (1\text{H, s}), 7.45 (1\text{H, t}), 7.56 (1\text{H, d}), 7.66 (1\text{H, t}), 7.76 (1\text{H, t}), 7.93 (1\text{H, d}), 8.10 (1\text{H, d}), 8.18 (1\text{H, s}), 8.57 (1\text{H, d}), 10.48 (1\text{H, br s}), 12.07 (1\text{H, br s}); IR (固体) 1724, 1617, 1593, 1567, 1526, 1478, 1432, 1400, 1361, 1343, 1283, 1260, 1218, 1169, 1128; MS 418.3 (M+H)⁺$

20

(実施例 2 3) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メチルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 2 3)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 1 - 2 4 3) を得た ;

【 0 5 0 8 】

【 化 7 2 】

 $^1\text{H NMR}$

(DMSO) $\delta 0.55-0.63 (2\text{H, m}), 1.87-1.97 (1\text{H, m}), 1.67-1.79 (1\text{H, m}), 2.35 (3\text{H, s}), 5.72 (1\text{H, s}), 7.30-7.60 (6\text{H, m}), 7.68-7.78 (1\text{H, m}), 8.50-8.60 (1\text{H, d}), 10.38 (1\text{H, s}), 12.02 (1\text{H, s}); IR (固体) 1617, 1594, 1568, 1529, 1480, 1401, 1344, 1287, 1176, 758, 665, 656; MS (M+H)⁺$

30

(実施例 2 4) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - メトキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 2 4)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 3 2 - 2 3 4) を得た ;

【 0 5 0 9 】

【 化 7 3 】

40

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

(固体) 3100, 1618, 1592, 1567, 1527, 1477, 1402, 1345, 1284, 1246, 1231, 1171, 1041, 1001, 969, 826, 761, 692, 667; MS (M+H)⁺

10

(実施例 25) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3,4-ジメトキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (IIa-25)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 250 - 252) を得た ;

【0510】

【化74】

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);

20

IR (固体) 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)⁺

(実施例 26) ([2-(3-カルボキシフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (IIa-26)) : 方法 G に従って、IIa-22 から調製し、黄色の固体 (融点 > 300) を得た ;

30

【0511】

【化75】

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

40

(固体) 1702, 1626, 1609, 1559, 1490, 1412, 1355, 1293, 1222, 1170; MS 404.7(M+H)⁺

(実施例 27) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフトレン-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン (IIa-27)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 285 - 288) を得た ;

【0512】

【化76】

^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 and 11.88 (1H, 2 x br s); IR

(固体) 1615, 1592, 1562, 1527, 1476, 1398, 1366, 1287, 1240, 1216, 1167, 1158, 1142, 1128, 996, 965; MS

410.7(M+H)⁺

(実施例 28) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2, 4-ジフルオロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIa-28)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 250 - 253) を得た ;

【0513】

【化77】

 ^1H

NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.74 (1H, m), 5.67 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.53-7.81 (2H, brm), 8.55 (1H, m), 10.47 and 12.10 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1614, 1598, 1565, 1525, 1479, 1423, 1398,

1366, 1345, 1285, 1267, 1243, 1213, 1168, 1143, 1114,

1026, 995, 968; MS 396.6(M+H)⁺

(実施例 29) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフトレン-2-イルスルファニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル]-アミン(IIa-29)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 244) を得た ;

【0514】

【化78】

30

^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 (固体) 1594, 1561, 1514, 1477, 1423, 1333, 1279, 1251, 990, 808, 744, 657, 651; MS 414.7(M+H)⁺

(実施例 30) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2, 3-ジクロロフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIa-30)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 250 - 252) を得た ;

【0515】

【化79】

40

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 (固体) 1616, 1601, 1570, 1528, 1486, 1432, 1400,
 1367, 1335, 1285, 1246, 1210, 1159, 1146, 1051, 1033,
 1021, 997; MS 428.6(M+H)⁺

(実施例 3 1) ([2 - (3 - クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル]
 (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 3 1)) : 上
 記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 3 5 - 2 3 8) を得た

【 0 5 1 6 】

【 化 8 0 】

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
 (固体) 1616, 1593, 1562, 1528, 1479, 1456, 1406, 1367,
 1343, 1286, 1244, 1216, 1176, 1067, 1051, 997; MS
 394.7(M+H)⁺

(実施例 3 2) ([2 - (2 - クロロフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル]
 (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 3 2)) : 上
 記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 5 5 - 2 5 7) を得た

【 0 5 1 7 】

【 化 8 1 】

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 (固体) 1619, 1596, 1564, 1529, 1480, 1446, 1398,
 1370, 1343, 1289, 1246, 1218, 1165, 1148, 1089, 1054,
 1030, 997; MS 394.7(M+H)⁺

(実施例 3 3) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 ,
 4 - ジメチルフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I a - 3 3
)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 5 5 - 2 5 6
) を得た ;

【 0 5 1 8 】

【 化 8 2 】

10

20

30

40

¹H

NMR (DMSO) δ 0.56 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.67 (1H, m),
 2.26 and 2.29 (6H, 2 x 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
 and 12.06 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1617, 1596, 1569,
 1526, 1479, 1459, 1404, 1366, 1343, 1287, 1243, 1218,
 1167, 1145, 1017, 996, 966; MS 388.3(M+H)⁺

10

(実施例34) ([2-(ベンズイミダゾール-2-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-34)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点201-203)を得た;

【0519】

【化83】

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および13.17 (3H, 3 x br s); IR (固体)
 1617, 1601, 1572, 1532, 1485, 1402, 1374, 1341, 1290,
 1273, 1209, 1168, 1024, 1010, 965; MS 400.2(M+H)⁺

20

(実施例35) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIa-35)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点245-246)を得た;

【0520】

【化84】

30

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および12.11 (2H, 2 x br s); IR (固体)
 1721, 1712, 1616, 1596, 1572, 1564, 1523, 1481, 1435,
 1404, 1360, 1346, 1277, 1181, 1114, 1106, 996, 971; MS
 418.2(M+H)⁺

(実施例36) ([2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-36)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点239-241)を得た;

40

【0521】

【化85】

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
 および 11.98 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1665, 1618, 1607,
 1586, 1572, 1564, 1529, 1482, 1387, 1343, 1320, 1287,
 1243, 1221, 1162, 1005, 968; MS 417.2(M+H)⁺

(実施例 37) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフ
 タレン-1-イルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIa-37)) 10
 : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 271 - 273) を
 得た ;

【0522】

【化86】

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), 20
 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.50 (1H, m), 10.29 (1H, br
 s), 11.84 (1H, br s); IR (固体) 1615, 1592, 1567, 1528,
 1483, 1401, 1362, 1343, 1285, 1242, 1219, 1173, 998, 963;
 MS 410.2(M+H)⁺

(実施例 38) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-
 イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-38)) : 上
 記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体(融点 268 - 271) を得た

【0523】

【化87】

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 (固体) 1662, 1620, 1599,
 1572, 1531, 1438, 1397, 1370, 1358, 1341, 1323, 1312,
 1278, 1265, 1245, 1216, 1161, 1006, 966; MS 391.2(M+H)⁺

(実施例 39) ([2-(4-メタンシルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナ
 ゴリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-
 39)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 219 - 22
 2) を得た ;

【0524】

【化88】

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 (固体) 1621, 1602, 1584, 1567, 1528, 1486, 1351,
 1287, 1253, 1207, 1179, 1102, 1091, 983; MS 427.0(M+H)⁺

(実施例40) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-7-メトキシ-キ
 ナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa 10
 -40)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、白色の固体(融点291-293)
 を得た;

【0525】

【化89】

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 (固体) ; MS 421.2(M+H)⁺ 20

(実施例41) ([2-(4-アセトアミドフェニルスルファニル)-8-(3-モルホ
 リン-4-イル-プロポキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾ
 ール-3-イル)-アミン(IIa-41)) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、白
 色の固体(融点262-264)を得た;

【0526】

【化90】

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 (固体) 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)⁺ 30

(実施例42) ([2-(4-メトキシカルボニルフェニルスルファニル)-キナゾリン
 -4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-42) 40
) : 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点257-260)
 を得た;

【0527】

【化91】

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 (固体) 1718, 1618, 1599, 1568,
1531, 1481, 1434, 1395, 1362, 1342, 1286, 1247, 1216,
1156, 1116, 1018, 1003, 968 ; MS 392.2(M+H)⁺

(実施例 43) ([2 - (4 - カルボキシフェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イ
ル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (IIa - 43)) : 上記
の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 263 - 265) を得た ;
【0528】
【化92】

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 (固体) 1623, 1605, 1574, 1560, 1533,
1490, 1401, 1349, 1318, 1285, 1249, 1216, 1174, 1131,
1088, 1018; MS 378.2(M+H)⁺

20

(実施例 44) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - メトキシ - キ
ナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (IIa
- 44)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 247 - 2
49) を得た ;
【0529】
【化93】

¹H

NMR (DMSO) 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 (固体) 3234, 3052, 2938, 1673,
1618, 1591, 1536, 1481, 1459, 1390, 1372, 1345, 1317,
1267, 1249, 1158, 1058, 985, 830; MS 421.2(M+H)⁺

30

(実施例 45) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - (3 - モルホ
リン - 4 - イル - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾ
ール - 3 - イル) - アミン (IIa - 45)) : 方法 I に従って、IIa - 74 から調製
され、オフホワイトの固体 (融点 153 (dec.)) を得た ;
【0530】
【化94】

40

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 (固体) 1673, 1614, 1591, 1532, 1486, 1391, 1336, 1254, 1109, 1063, 995; MS 534.2(M+H)⁺

10

(実施例 46) ([2-(4-プロモフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-46)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 > 300)を得た;

【0531】

【化95】

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 および 12.12 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1615, 1597, 1565, 1525, 1478, 1396, 1362, 1339, 1285, 1218, 1158, 1034, 1009, 967; MS 412.1/414.1(M+H)⁺

20

(実施例 47) ([2-(3-プロモフェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-47)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 > 280 - 281)を得た;

【0532】

【化96】

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 および 12.11 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1617, 1600, 1567, 1530, 1483, 1399, 1362, 1342, 1282, 1200, 1168, 1054, 1034, 1005, 967; MS 412.2/414.2(M+H)⁺

30

(実施例 48) ([2-(4-イソプロパンスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-48)): 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体(融点 294 - 297)を得た;

【0533】

【化97】

40

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 (固体) 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)⁺

10

(実施例 49) ([2-(4-イソブチルイルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-49)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 285 - 287)を得た ;

【0534】

【化98】

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 および 12.04 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1704, 1680, 1617, 1590, 1566, 1516, 1481, 1395, 1358, 1341, 1286, 1247, 1214, 1155, 1052, 1032, 1006, 969; MS 419.3(M+H)⁺

20

(実施例 50) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-プロピオニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIa-50)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 281 - 282)を得た ;

30

【0535】

【化99】

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 および 12.04 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1654, 1621, 1599, 1571, 1527, 1476, 1398, 1358, 1341, 1286, 1244, 1216, 1155, 1006, 969; MS 405.3(M+H)⁺

40

(実施例 51) ([2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-51)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 300 - 303)を得た ;

【0536】

【化100】

^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 および 12.03 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1664, 1614, 1591, 1560, 1526, 1480, 1432, 1390, 1344, 1288, 1240, 1194, 1177, 1152, 997; MS 417.2(M+H)⁺

(実施例 5 2) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 8 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 2)) : 黄褐色の固体 (融点 2 5 8 - 2 5 9) ;
【 0 5 3 7 】
【 化 1 0 1 】

^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 (固体) 3295, 3272, 3181, 3109, 1654, 1591, 1527, 1482, 1459, 1386, 1368, 1314, 1268, 1141, 1077, 991, 814; MS 407.2(M+H)⁺

(実施例 5 3) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 3)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、黄色の固体を得た ;
【 0 5 3 8 】
【 化 1 0 2 】

^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 (固体) ; MS 436.2(M+H)⁺

(実施例 5 4) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [4 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル } - アミン (I I a - 5 4)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 7 2 - 2 7 3) を得た ;
【 0 5 3 9 】
【 化 1 0 3 】

^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 (固体) 1615, 1594, 1563, 1530, 1481, 1389, 1362, 1346, 1325, 1291, 1245, 1147, 969; MS 455.2(M+H)⁺

(実施例 5 5) ([2 - (4 - エチルスルホニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナ

ゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 5)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 7 9 - 2 8 0) を得た ;

【 0 5 4 0 】

【 化 1 0 4 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1615, 1597, 1564, 1532, 1506, 1485, 1455, 1388, 1361, 1347, 1323, 1294, 1218, 1150, 1033, 1016, 998, 968, 918; MS 441.2(M+H)⁺

10

(実施例 5 6) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 7 - ヒドロキシアミノキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 6)) : 方法 J に従って、I I a - 5 3 から調製し、黄色の固体を得た ;

【 0 5 4 1 】

【 化 1 0 5 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) ; MS 422.2(M+H)⁺

20

(実施例 5 7) ([2 - (4 - イソブタンカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 7)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 8 1 - 2 8 2) を得た ;

【 0 5 4 2 】

【 化 1 0 6 】

$^1\text{H NMR}$ (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 および 12.03 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1737, 1658, 1618, 1599, 1566, 1530, 1483, 1432, 1394, 1364, 1343, 1313, 1287, 1242, 1216, 1167, 1151, 1003, 967; MS 433.2(M+H)⁺

40

(実施例 5 8) ([2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I a - 5 8)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 3 - 2 4 6) を得た ;

【 0 5 4 3 】

【 化 1 0 7 】

^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 (固体) 1701, 1593, 1559, 1515, 1482, 1396, 1365, 1346, 1308, 1288, 1237, 1154, 1051, 1020, 969; MS 449.2(M+H)⁺

(実施例 59) ([2-(4-アセトアミド-フェニルスルファニル)-7-アミノキナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-59)): 方法Kに従って、IIa-53から調製し、オフホワイトの固体(融点264-265)を得た;

10

【0544】

【化108】

^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 (固体); MS 406.2(M+H)⁺

20

(実施例 60) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-アセチルアミノ)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-アミン(IIa-60)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点266-267)を得た

【0545】

【化109】

^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 (固体) 1686, 1598, 1564, 1533, 1515, 1484, 1387, 1362, 1348, 1291, 1113, 868, 801, 773; MS 476.4(M+H)⁺

30

(実施例 61) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-メチルスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIa-61)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、白色の固体(融点235-238)を得た;

40

【0546】

【化110】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1621, 1605, 1573, 1532, 1494, 1455, 1375, 1342, 1316, 1290, 1232, 1143, 1113, 985, 972; MS 453.3(M+H)⁺

(実施例 62) ([2 - (4 - アミノ - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (IIa - 62)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 300) を得た

【0547】

【化111】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1615, 1591, 1561, 1532, 1495, 1480, 1387, 1363, 1344, 1288, 1244, 1148, 966; MS 349.2(M+H)⁺

20

(実施例 63) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - キナゾリン - 4 - イル] - (2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (IIa - 63)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体を得た ;

【0548】

【化112】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) ; MS 377.4(M+H)⁺

30

(実施例 64) ((5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - {2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ブチルアミノ) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル} - アミン (IIa - 64)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 240 - 243) を得た ;

【0549】

【化113】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) ; MS 504.3(M+H)⁺

40

(実施例 65) ((5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - {2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルカルバモイル) - フェニルスルファニル] - キナゾリン - 4 - イル} - アミン (IIa - 65)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 246 - 248) を得た ;

【0550】

【化114】

^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 (固体)

1637, 1618, 1596, 1568, 1530, 1484, 1396, 1362, 1343,

1286, 1247, 1216, 1159, 1116, 1006, 967; MS 490.3(M+H)⁺

10

(実施例 66) ([8-メトキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-66)):上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 275-277)を得た;

【0551】

【化115】

^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

20

(1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 3379, 1622, 1595,

1531, 1481, 1467, 1344, 1326, 1271, 1248, 1143, 1061,

993, 975, 924, 829; MS 457.2(M+H)⁺

(実施例 67) ({2-[4-(2-ジメチルアミノ-エチルカルバモイル)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-67)):上記の方法Eと類似の様式で調製し、白色の固体(融点 192-193)を得た;

【0552】

【化116】

^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 (固体) 1650, 1618, 1593,

1561, 1525, 1481, 1419, 1395, 1361, 1337, 1287, 1247;

1214, 1165, 1004, 969; MS 448.3(M+H)⁺

30

(実施例 68) ({2-[4-(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-フェニルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIa-68)):上記の方法Eと類似の様式で調製し、白色の固体(融点 241-243)を得た;

【0553】

【化117】

^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

40

(1H, t), 7.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.04 (1H, s),
 10.42 (1H, s), 11.99 (1H, s).; IR (固体) 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)⁺

(実施例69) ([8-ヒドロキシ-2-(4-メチルスルホニルアミノ-フェニルスル
 ファニル)-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-
 アミン (IIa-69)): 淡緑色の固体 (融点 291 - 293);
 【0554】
 【化118】

10

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 (固体) 3256, 1596, 1531, 1460, 1392,
 1317, 1334, 1296, 1267, 1146, 993, 968, 931, 824; MS
 443.2(M+H)⁺

20

(実施例70) ({2-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピルカルバモイル)-フェニ
 ルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イ
 ル)-アミン (IIa-70)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、ピンクの固体 (融
 点 210 - 213) を得た;
 【0555】
 【化119】

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
 (固体) 1682, 1618, 1595, 1567, 1528, 1484, 1400, 1361,
 1344, 1285, 1247, 1219, 1172, 1084, 1006, 969; MS
 462.3(M+H)⁺

30

(実施例71) ({2-[4-(3-ジメチルアミノ-プロピオニルアミノ)-フェニ
 ルスルファニル]-キナゾリン-4-イル}- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イ
 ル)-アミン (IIa-71)): 上記の方法Eと類似の様式で調製し、オフホワイトの固
 体 (融点 280 (dec.)) を得た;
 【0556】
 【化120】

40

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 1670,
 1619, 1598, 1586, 1571, 1534, 1515, 1481, 1397, 1364,
 1348, 1286, 1178, 1162, 764; MS 448.4 (M+H)⁺

(実施例 7 2) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 8 - メトキシ -
 キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミ
 ン (I I a - 7 2)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点
 2 6 5 - 2 6 8) を得た ;

10

【 0 5 5 7 】

【 化 1 2 1 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体) 3250, 1671, 1617, 1595,
 1536, 1480, 1460, 1396, 1373, 1335, 1254, 1160, 1131,
 1071, 1011, 984, 869, 815; MS 447.4 (M+H)⁺

20

(実施例 7 3) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - (3 - ジメチ
 ルアミノ - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール -
 3 - イル) - アミン (I I a - 7 3)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、オフホワ
 イトの固体 (融点 1 7 0 - 1 7 2) を得た ;

【 0 5 5 8 】

【 化 1 2 2 】

$^1\text{H NMR}$ (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 (固体)
 3234, 3108, 1675, 1614, 1592, 1531, 1484, 1395, 1371,
 1338, 1316, 1253, 1161, 1137, 1062, 1038, 994, 958, 823;
 MS 492.4 (M+H)⁺

30

(実施例 7 4) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - ヒドロキシ -
 キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I
 a - 7 4)) : 方法 H に従って、I I a - 4 0 から調製し、オフホワイトの固体 (融点 2
 4 6 - 2 4 8) を得た ;

40

【 0 5 5 9 】

【 化 1 2 3 】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$

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 (1H, s), 11.95 (1H, br
s); IR (固体) 1661, 1633, 1594, 1572, 1539, 1492, 1420,
1389, 1359, 1298, 1223, 1176, 1148, 1087, 1026, 1010,
965; MS 407.4(M+H)⁺

10

(実施例 75) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 7 - (3 - ジメチ
ルアミノ - プロポキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール -
3 - イル) - アミン (IIa - 75)) : 上記の方法 I と類似の様式で調製し、オフホワ
イトの固体 (融点 249 - 250) を得た ;

【0560】

【化124】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$

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 (固体)
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)⁺

20

(実施例 76) ((2 - {4 - [2 - (tert - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ
) - アセチルアミノ] - フェニルスルファニル} - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチ
ル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (IIa - 76)) : 上記の方法 E と類似の 30
様式で調製し、白色の固体 (融点 228 - 229 (dec.)) を得た ;

【0561】

【化125】

 $^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$

1.37 (3H, s),
1.40 (3H, s), 2.02 + 2.03 (3H, 2xs), 2.88 + 2.90 (3H,
2xs), 4.01 + 4.02 (2H, 2xs), 5.52 + 5.57 (1H, 2xs), 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, 2xs), 10.45 (1H, s), 12.08
(1H, s).; IR (固体) 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)⁺

40

(実施例 77) ({2 - [4 - (2 - メチルアミノ - アセチルアミノ) - フェニルスル
ファニル] - キナゾリン - 4 - イル} - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ア
ミン (IIa - 77)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 242
- 244) を得た ;

【0562】

【化126】

50

^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 (固体) 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)⁺

10

(実施例 78) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (II a - 78)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 257 - 259) を得た ;

【0563】

【化127】

 ^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 (固体) 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)⁺

20

(実施例 79) ((1H - インダゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルスルファニル - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (II a - 79)) : 上記の方法 E と類似の様式で調製し、白色の固体を得た ;

【0564】

【化128】

30

^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)⁺

(実施例 80) ({2 - [(2 - ヒドロキシエチル)フェニルアミノ] - キナゾリン - 4 - イル} - (5 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (II c - 1)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、茶色の固体 (融点 217) を得た ;

40

【0565】

【化129】

 ^1H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H,

s), 3.69 (2H, t), 4.05 (2H, t), 5.00 (1H, br s), 5.53 (1H, br s), 7.09 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.34 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (固体) 3395, 3155, 3052, 2934, 1623, 1598, 1577, 1475, 1434, 1393; MS 361.2 (M+H)⁺

50

(実施例 8 1) ([2 - (メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 2)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 1 5 4 - 1 5 6) を得た ;

【 0 5 6 6 】

【 化 1 3 0 】

^1H NMR (DMSO) δ 2.03 (3H, s),
3.51 (3H, s), 5.70 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.36-7.25 (3H, m),
7.48-7.37 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.98 (1H,
s), 11.91 (1H s); IR (固体) 1621, 1598, 1578, 1540,
1494, 1473, 1398, 1374; MS 331.0 (M+H)⁺

10

(実施例 8 2) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [N - メチル - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - キナゾリン - 4 - イル } - アミン (I I c - 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 1 7 7) を得た ;

【 0 5 6 7 】

【 化 1 3 1 】

^1H

NMR (DMSO) δ 0.45 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.80 (1H, s),
3.16 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.18 (1H, br s), 7.10 (1H,
t), 7.34 (2H, s), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, s), 8.36 (1H,
d), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.17 (1H,
s); IR (固体) 3104, 2995, 2936, 1618, 1591, 1559, 1541,
1518, 1477, 1409, 1386, 1350, 1300, 1018, 991, 873, 827;
MS 372.3 (M+H)⁺

20

(実施例 8 3) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルアミノ - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I c - 4)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体を得た ;

30

【 0 5 6 8 】

【 化 1 3 2 】

^1H NMR (DMSO @60°C) δ 2.27 (3H, s), 6.47 (1H, br s),
6.92 (1H, m), 7.31 (3H, m), 7.53 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.91
(2H, m), 8.37 (2H, d), 9.16 (1H, br s), 10.05 (1H, br s),
12.15 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1601, 1573, 1541,
1478; MS 317.0 (M+H)⁺

40

(実施例 8 4) ((2 - ベンジルアミノ - キナゾリン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 2 5 - 2 2 7) を得た ;

【 0 5 6 9 】

【 化 1 3 3 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.62 (2H, d),
7.18 (1H, s), 7.43-7.60 (8H, m), 8.22 (1H, s), 9.99 (1H,
br s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1630, 1609, 1578,
1538, 1511; MS 331.0 (M+H)⁺

(実施例 85) ((2-シクロヘキシルアミノ-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-6)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 280 (dec.))を得た;

【0570】

10

【化134】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.11-

1.44 (5H, m), 1.56 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.92 (2H, m),
2.26 (3H, s), 3.75 (1H, s), 6.63 (1H, br s), 7.04 (1H, s),
7.28 (1H, s), 7.51 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.97 (1H, br s),
12.08 (1H, br s), 12.75 (1H, br s); IR (固体) 2927, 2853,
1619, 1596, 1569, 1522, 1482; MS 323.0 (M+H)⁺

20

(実施例 86) ([2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-7)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフグリーンの固体(融点 > 250)を得た;

【0571】

【化135】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 4.15 (4H, m), 6.32
(1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.22 (1H, dd),
7.39 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.66 (1H, s), 8.34 (1H, d),
9.07 (1H, br s), 10.20 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR
(固体) 3445, 3045, 2968, 2927, 2868, 1618, 1595, 1577,
1559, 1509, 1441, 1377, 1073; MS 375.1 (M+H)⁺

30

(実施例 87) ((2-シクロヘキシルメチルアミノ-キナゾリン-4-イル)-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-8)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体(融点 211)を得た;

【0572】

【化136】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.85-1.30 (5H,
m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.22 (3H, s), 3.19 (2H, s), 6.50-
7.00 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.51
(1H, t), 8.26 (1H, br s), 9.97 (1H, br s), 12.04 (1H, br
s), 12.75 (1H, br s); IR (固体) 3333, 2927, 2850, 2831,
1627, 1609, 1577, 1540, 1508, 1449, 1422, 1340, 988; MS
337.4 (M+H)⁺

40

(実施例 88) ([2-(1H-インダゾール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-9)): 上記の

50

方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 250) を得た ;

【 0 5 7 3 】

【 化 1 3 7 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 5.93 and 6.89 (1H, 2xbr s), 7.05-8.15 (6H, m), 8.25-8.90 (2H, m), 9.25 and 9.97 (1H, 2xbr s), 10.11 および 10.57 (1H, 2xbr s), 12.15 および 12.80 (2H, 2xbr s); IR (固体) 3456, 3315, 2923, 1613, 1600, 1577, 1549, 1467; MS 357.1 (M+H)⁺

10

(実施例 89) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 10)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 218) を得た ;

【 0 5 7 4 】

【 化 1 3 8 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.30 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.0 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (固体) 3308, 2945, 2919, 2858, 1623, 1593, 1577, 1552, 1501, 1475, 1449, 1383; MS 332.1 (M+H)⁺

20

(実施例 90) ([2 - (3 - クロロフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 11)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 250) を得た ;

【 0 5 7 5 】

【 化 1 3 9 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.29 (3H, s), 5.30-6.98 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.35 and 10.00 (1H, 2xbr s), 10.14 および 10.64 (1H, 2xbr s), 12.20 および 12.82 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3447, 3078, 2945, 2914, 2863, 1618, 1600, 1572, 1549, 1472, 1440, 1403, 1372; MS 351.1 (M+H)⁺

40

(実施例 91) ([2 - (4 - クロロフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 12)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 250) を得た ;

【 0 5 7 6 】

【 化 1 4 0 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 5.20-6.80 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.42 (1H, s), 9.29 および 9.93 (1H, 2xbr s), 10.13 および 10.55 (1H, 2xbr s), 12.19 および 12.81 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3439, 3057, 2957, 1618, 1600, 1586, 1572, 1550, 1504, 1486, 1431, 1413, 1367; MS 351.1 (M+H)⁺

(実施例 9 2) ([2 - (4 - フルオロベンジルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 3)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 1 6) を得た ;

【 0 5 7 7 】

【 化 1 4 1 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.56 (2H, d), 6.30 (1H, br s), 7.05-7.20 (3H, m), 7.31 (1H, d), 7.42 (2H, s), 7.54 (1H, t), 8.32 (1H, s), 10.01 および 10.34 (1H, 2xbr s), 12.09 および 12.75 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3333, 2854, 1632, 1609, 1577, 1536, 1508, 1367; MS 349.3 (M+H)⁺

(実施例 9 3) ({ 2 - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) フェニルアミノ] - キナゾリン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 4)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 2 2) を得た ;

【 0 5 7 8 】

【 化 1 4 2 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.80 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.87 (1H, br s), 5.85 (1H, br s), 7.30-7.53 (5H, m), 7.63 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.68 (1H, d), 10.11 (1H, br s), 11.55 (1H, br s), 12.49 (1H, br s), 13.50 (1H, br s); IR (固体) 3193, 3171, 3111, 3084, 1636, 1577, 1559, 1509, 1486, 1413, 1340, 1058; MS 361.3 (M+H)⁺

(実施例 9 4) ([2 - (4 - シアノメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 1 5)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 2 5 0) を得た ;

【 0 5 7 9 】

【 化 1 4 3 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 2.23 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.28 (1H, br s), 7.41 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.57-7.63 (3H, m), 7.87 (1H, t), 10.70 (1H, s), 11.56 (1H, s), 12.63 (1H, br s), 13.25 (1H, br s); IR (固体) 3294, 3271, 3093, 1641, 1586, 1568, 1550, 1513, 1481, 1413, 1336, 1158, 999; MS 356.2 (M+H)⁺

10

20

30

40

50

(実施例 95) ([2-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIc-16)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 > 250)を得た;

【0580】

【化144】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 2.20

(3H, s), 4.53 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.31 (1H, br s),
7.24 (1H, d), 7.33-7.53 (4H, m), 7.61 (1H, d), 7.86 (1H,

10

t), 8.67 (1H, d), 10.61 (1H, br s), 11.52 (1H, br s),
12.59 (1H, br s), 13.10 (1H, br s); IR (固体) 3401,
3209, 3108, 3071, 2975, 2916, 1632, 1609, 1595, 1554,
1485, 1421, 1371, 1348, 1046, 1005, 813; MS 347.3 (M+H)⁺

(実施例 96) ([2-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIc-17)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体(融点 > 250)を得た;

【0581】

【化145】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 2.22 (3H, s),

6.42 (1H, br s), 6.72 (1H, d), 6.97 (2H, s), 7.21 (1H,
t), 7.47 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.67 (1H,
d), 9.76 (1H, s), 10.53 (1H, s), 11.53 (1H, s), 12.58
(1H, br s), 12.99 (1H, br s); IR (固体) 3354, 3027,
2893, 2817, 1654, 1588, 1541, 1490, 1436, 1418, 1332,
1154, 1004; MS 333.2 (M+H)⁺

30

(実施例 97) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェニルアミノ-キナゾリン-4-イル)-アミン(IIc-18)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 234)を得た;

【0582】

【化146】

$^1\text{H NMR (DMSO)} \delta$ 0.74

(2H, s), 0.92 (2H, s), 1.91 (1H, s), 5.83 and 6.54 (1H,
2xbr s), 6.94 (1H, t), 7.30 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.65
(1H, s), 7.91 (2H, d), 8.27 (1H, s), 9.13 および 9.77 (1H,
2xbr s), 10.07 および 10.52 (1H, 2xbr s), 12.19 および 12.82
(1H, 2xbr s); IR (固体) 3443, 1622, 1595, 1577, 1554,
1486, 1449, 1413, 1376, 1340, 1235, 1171, 988, 806; MS
343.2 (M+H)⁺

40

(実施例 98) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-メチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIc-19)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 117)を得た;

【0583】

50

【化 1 4 7】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.90 (1H, m), 2.32 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.80 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.27 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.43 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.44 (1H, s), 12.55 (1H, br s); IR (固体) 3303, 1618, 1581, 1554, 1536, 1495, 1472, 1436, 1413, 1372, 1336, 1240, 990; MS 357.4 (M+H)⁺

10

(実施例 99) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-20)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、ピンクの固体(融点 120)を得た;

【0584】

【化 1 4 8】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.82 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.66 (1H, t), 8.13 (1H, br s), 8.42 (1H, br s), 8.61 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 12.55 (1H, br s); IR (固体) 3457, 3439, 1622, 1604, 1577, 1554, 1481, 1422, 1386, 1363, 1272, 1235, 1035, 985, 821; MS 374.2 (M+H)⁺

20

(実施例 100) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(インダン-5-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-21)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体(融点 199 - 204)を得た;

30

【0585】

【化 1 4 9】

¹H NMR (DMSO) δ 0.69

(2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.02 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.83 (3H, m), 6.46 (1H, br s), 7.18 (1H, d), 7.26 (1H, br s), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.75 (1H, br s), 8.45 (1H, br s), 9.70 (1H, br s), 10.60 (1H, br s), 12.30 および 12.80 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1621, 1601, 1572, 1552, 1495, 1474, 1439, 1425, 1408, 1382, 1363, 1319, 1267; MS 383.3 (M+H)⁺

40

(実施例 101) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(1H-インドール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-22)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、暗褐色の固体(融点 > 300)を得た;

【0586】

【化 1 5 0】

^1H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.89 (2H, br s), 1.88 (1H, m), 5.77 および 6.74 (1H, 2xbr s), 6.35 (1H, s), 7.22 (3H, br s), 7.45 (2H, d), 7.65 (1H, s), 8.35 (2H, br s), 8.86, 9.70 および 10.01 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.12 および 12.84 (1H, 3xbr s), 10.94 (s, 1H); IR (固体) 1623, 1603, 1571, 1549, 1495, 1477, 1460, 1419, 1383, 1336, 1264, 1250, 1238; MS 382.4 (M+H)⁺

10

(実施例 102) ([2 - (4 - アセトアミド - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 23)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 > 188 (dec.)) を得た ;

【0587】

【化151】

^1H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.92 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 5.80 および 6.69 (1H, 2xbr s), 7.22 (2H, br s), 7.49 (1H, br s), 7.70 (3H, m), 8.35 (1H, br s), 9.01, 9.59 および 10.01 (1H, 3xbr s), 9.19 (1H, s), 10.53, 12.16 および 12.81 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1637, 1624, 1578, 1542, 1502, 1474, 1428, 1403, 1343, 1320, 1307, 1250; MS 414.4 (M+H)⁺

20

(実施例 103) ([2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 24)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 244 - 246) を得た ;

【0588】

【化152】

^1H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.91 (1H, m), 2.32 (3H, s), 5.89 and 6.63 (1H, 2xbr s), 7.28 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.17, 9.81 および 10.06 (1H, 3xbr s), 10.58, 12.19 および 12.78 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1615, 1578, 1549, 1475, 1419, 1397, 1365, 1331, 1296, 1261, 1238, 1187, 1139; MS 391.4 (M+H)⁺

40

(実施例 104) ((5 - シクロプロピル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - エチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 25)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体 (融点 250 - 251) を得た ;

【0589】

【化153】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.19 (3H, t), 1.91 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 および 6.64 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.03, 9.66 および 10.05 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.20 および 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1603, 1574, 1546, 1509, 1497, 1474, 1439, 1417, 1386; MS 371.5 (M+H)⁺

10

(実施例 105) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(4-プロピルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-26)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 255 - 256)を得た;

【0590】

【化154】

¹H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.60 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 および 6.63 (1H, 2xbr s), 7.12 (2H, d), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.01, 9.70 および 10.11 (1H, 3x br s), 10.51, 12.17 および 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1595, 1571, 1545, 1499, 1477, 1442, 1413, 1388; MS 385.6 (M+H)⁺

20

(実施例 106) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニルアミノ]-キナゾリン-4-イル}-アミン(I Ic-27)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、淡茶色の固体(融点 255 - 256)を得た;

30

【0591】

【化155】

¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.90 (1H, m), 2.69 (2H, t), 3.60 (2H, q), 4.62 (1H, t), 5.81 および 6.65 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.05, 9.69 および 10.02 (1H, 3xbr s), 10.52, 12.17 および 12.79 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1632, 1569, 1546, 1483, 1452, 1434, 1402, 1371, 1267, 1231; MS 387.4 (M+H)⁺

40

(実施例 107) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェネチルアミノ)-キナゾリン-4-イル)-アミン(I Ic-28)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体(融点 > 250)を得た;

【0592】

【化156】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.56 (2H, m), 6.29 (1H, br s), 7.01 (1H, t), 7.12-7.38 (6H, m), 7.48 (1H, t), 8.42 (1H, s), 10.91 (1H, br s), 13.11 (1H, br s); IR (固体) 2922, 1650, 1627, 1577, 1550, 1500, 1482, 1395, 1368, 1004, 832; MS 371.3 (M+H)⁺

(実施例 108) ([2 - (2 - シクロヘキシルエチルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 29)) 10
: 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 > 250) を得た ;
【0593】
【化157】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.70 (2H, s), 0.80-1.00 (4H, m), 1.05-1.30 (4H, m), 1.30-1.50 (3H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 1.87 (1H, s), 5.40-6.70 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.06 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (固体) 3448, 2920, 2852, 1618, 1600, 1568, 1550, 1486, 1418, 1395, 1367, 1258, 1008, 985; MS 377.4 (M+H)⁺

20

(実施例 109) ([2 - (4 - カルボキシメトキシフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 30)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 > 250) を得た ;
【0594】
【化158】

$^1\text{H NMR}$
(DMSO) 0.72 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.35 (1H, m), 9.31 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.70 (1H, br s); IR (固体)
1663, 1595, 1563, 1509, 1422, 1331, 1240, 1176, 1053, 999; MS 417.3 (M+H)⁺

30

(実施例 110) ([2 - (4 - シアノメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 31)) 40
: 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 222) を得た ;
【0595】
【化159】

¹H NMR (DMSO)

δ 0.74 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.97 (2H, s),
5.82 and 6.65 (1H, 2xbr s), 7.29 (3H, m), 7.50 (1H, m),
7.66 (1H, m), 7.92 (2H, m), 8.39 (1H, m), 9.21 および 9.85
(1H, 2xbr s), 9.90 および 10.56 (1H, 2xs), 12.19 および 12.80
(1H, 2xbr s); IR (固体) 1641, 1622, 1595, 1581, 1554,
1513, 1486, 1463, 1408, 1372, 985, 821; MS 382.3 (M+H)⁺

(実施例 1 1 1) ([2 - (ベンゾチアゾール - 6 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イ
ル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 3 2)
): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 2 5 5 - 2 5 6)
を得た ;

【 0 5 9 6 】

【 化 1 6 0 】

¹H NMR (DMSO) δ

0.73 (2H, m), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.83 and 6.63
(1H, 2xbr s), 7.27 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.68 (1H,
br s), 7.79 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.41 (1H, br s),
8.97 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 9.58 および 10.10 (1H, 2xbr
s), 10.57, 12.21 および 12.85 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1624,
1592, 1575, 1512, 1472, 1411, 1377, 1333, 1244; MS 400.3
(M+H)⁺

20

(実施例 1 1 2) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3
, 4 - ジメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 3 3))
: 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 4 5 - 2 4 6) を得た ;

【 0 5 9 7 】

30

【 化 1 6 1 】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.90 (2H, br s), 1.90 (1H, m),
2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.77 および 6.63 (1H, 2xbr s),
7.09 (1H, d), 7.23 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 7.59 (1H,
br s), 7.64 (1H, br s), 8.36 (1H, br s), 9.02, 9.55 および
10.07 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.31 および 12.80 (1H, 3xbr s);
IR (固体) 1620, 1600, 1574, 1552, 1497, 1474, 1436,
1416, 1385, 1262; MS 371.5 (M+H)⁺

40

(実施例 1 1 3) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2
- フェノキシエチルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 3 4)) : 上
記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 2 0 3) を得た ;

【 0 5 9 8 】

【 化 1 6 2 】

¹H NMR (DMSO)

δ 0.70 (2H, m), 0.88 (2H, m), 1.87 (1H, m), 3.73 (2H, d),
 4.16 (2H, s), 5.75 and 6.70 (1H, 2xbr s), 6.93 (1H, t),
 6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.76
 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 9.95 および 10.35 (1H, 2xs), 12.13
 および 12.75 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3434, 1622, 1600,
 1572, 1554, 1499, 1476, 1422, 1399, 1385, 1303, 1267,
 1226, 1212, 1052, 829; MS 387.4 (M+H)⁺

10

(実施例 114) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(チ
 オフェン-2-メチルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-35)):
 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体(融点 212)を得た;
 【0599】
 【化163】

¹H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H,

m), 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.74 (2H, d), 5.76 および
 6.66 (1H, 2xbr s), 6.95 (1H, s), 6.90-7.20 (2H, m),
 7.20-8.45 (5H, m), 9.94 および 10.40 (1H, 2xs), 12.13 および
 12.71 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3444, 2948, 2847, 1622,
 1600, 1559, 1500, 1481, 1418, 1390, 1358, 1336, 1313,
 1263, 1217, 1185, 1149, 990, 821; MS 363.4 (M+H)⁺

20

(実施例 115) ([2-(4-カルボキシメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-
 イル]- (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-36
)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、茶色の固体(融点 > 210 (dec.))
 を得た;
 【0600】
 【化164】

30

¹H NMR

(DMSO) δ 0.64 (2H, br s), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m),
 3.50 (2H, s), 5.76 および 6.54 (1H, 2xs), 7.19 (1H, s), 7.24
 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.84 (2H, d), 8.37
 (1H, m), 10.27 および 12.25 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1648,
 1591, 1555, 1512, 1489, 1428, 1411, 1374; MS 401.4 (M+H)⁺

40

(実施例 116) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(1
 H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-37
)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、紫色の固体(融点 268 - 271)を得た
 ;
 【0601】
 【化165】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.90 (2H, m), 1.88 (1H, m), 5.86 and 6.58 (1H, 2xs), 7.22 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.37 (2H, s), 8.58, 9.05 および 9.58 (1H, 3xbr s), 10.01, 10.68 および 12.38 (1H, 3xbr s), 12.90 (1H, s); IR (固体) 1626, 1605, 1576, 1546, 1512, 1495, 1476, 1447, 1431, 1416, 1393, 1261, 1224; MS 383.3 (M+H)⁺

10

(実施例 117) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ic-38)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、黄色の固体 (融点 193) を得た ;

【0602】

【化166】

¹H NMR (DMSO)

δ 0.69 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.76, 6.22 および 6.66 (1H, 3xbr s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.00 および 10.32 (1H, 2xs), 12.15 および 12.63 (1H, 2xbr s); IR (固体) 2927, 2850, 1623, 1600, 1577, 1536, 1477, 1418, 1332, 1254, 814; MS 358.3 (M+H)⁺

20

(実施例 118) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-メトキシカルボニルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン (I Ic-39)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、白色の固体 (融点 228 - 231) を得た ;

30

【0603】

【化167】

¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.88 (3H, s), 5.99 および 6.79 (1H, 2xs), 7.27 (1H, s), 7.46 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.48 (2H, s), 9.36, 9.84 および 10.00 (1H, 3xbr s), 10.63, 12.17 および 12.79 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1716, 1615, 1591, 1579, 1557, 1473, 1432, 1416, 1379, 1334, 1298, 1276, 1226, 1191, 1142, 1110, 1020, 985; MS 401.3 (M+H)⁺

40

(実施例 119) ([2-(3-カルボキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-[5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン (I Ic-40)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体 (融点 298 - 302) を得た ;

【0604】

【化168】

^1H NMR (DMSO) δ

0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, t), 7.50 (2H, d), 7.66 (1H, t), 8.31 (2H, m), 8.41 (1H, d); IR (固体) 1661, 1597, 1578, 1558, 1517, 1486, 1424, 1385; MS 387.3 (M+H)⁺

(実施例 120) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-エチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I I c-41)): 上記の方法 A と類似の様式で調製し、オフホワイトの固体(融点 186-188)を得た; 10
【0605】
【化169】

 ^1H

NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.22 (3H, t), 1.90 (1H, m), 2.62 (2H, d), 5.81 および 6.70 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.20 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.38 (1H, br s), 9.03, 9.74 および 10.03 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.16 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1614, 1580, 1549, 1534, 1493, 1471, 1433, 1409, 1374, 1340, 1240, 1182, 1165, 1138; MS 371.3 (M+H)⁺ 20

(実施例 121) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I I c-42)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。
【0606】
【化170】

mp 241-242°C; ^1H 30

NMR (DMSO) δ 0.58 (2H, br s), 0.86 (2H, d), 1.77 (1H, br s), 2.11 (3H, br s), 2.28 (3H, s), 5.77 および 6.14 (1H, 2 x br s), 7.01 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.22 (1H, br s), 7.29 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.49, 8.98 および 9.98 (1H, 3 x br s), 10.48, 12.04 および 12.68 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1622, 1603, 1573, 1552, 1495, 1471, 1440, 1428, 1412, 1384, 1268; MS 371.4 (M+H)⁺ 40

(実施例 122) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I I c-43)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。
【0607】
【化171】

mp 144°C; ¹H NMR (DMSO) δ

0.69 (2H, s), 0.86 (2H, d), 1.89 (1H, m), 3.61 (3H, s),
 3.67 (3H, s), 5.76 (1H, br s), 6.12 (1H, d), 6.31 (1H,
 s), 6.66 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.50 (1H,
 d), 7.68 (1H, t), 8.45 および 9.36 (1H, br s, 回転異性体),
 9.42 および 10.54 (1H, s, 回転異性体), 12.29 および 12.82 (1H, br
 s, 回転異性体); IR (固体) 3331, 3000, 2959, 2931, 2836,
 1627, 1604, 1577, 1536, 1509, 1463, 1441, 1418, 1336,
 1259, 1232, 1200, 1027; MS 403.8 (M+H)⁺

10

(実施例 1 2 3) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3
 - メトキシフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 4 4)) : 上
 記の方法 A と類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

【 0 6 0 8 】

【 化 1 7 2 】

mp 207-211°C; ¹H NMR

20

(DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.91 (1H, m),
 3.77 (3H, s), 5.81 および 6.71 (1H, 2 x br s), 6.53 (1H, d),
 7.19 - 7.85 (7H, m), 8.34 (1H, s), 9.08, 9.79 および 10.06
 (1H, 3 x br s), 10.56, 12.16 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR
 (固体) 1611, 1580, 1549, 1533, 1498, 1477, 1430, 1409,
 1374, 1337, 1253, 1204, 1180, 1157, 1141, 1041, 1030,
 992; MS 373.7 (M+H)⁺

30

(実施例 1 2 4) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルアミ
 ノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリニン - 4 - イル) - アミン (I I c - 4 5)
) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した。

【 0 6 0 9 】

(実施例 1 2 5) ([2 - (ビフェニル - 3 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] -
 (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 4 6)) : 上
 記の方法 A と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【 0 6 1 0 】

【 化 1 7 3 】

40

mp 153°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.73

(2H, s), 0.90 (2H, d), 1.89 (1H, m), 5.83 および 6.70 (1H, br s, 回転異性体), 7.25 (2H, d), 7.32 (2H, m), 7.50 (3H, t), 7.68 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.22 (1H, br s), 8.40 (1H, br s), 9.20 および 9.89 (1H, br s, 回転異性体), 10.06 および 10.46 (1H, s, 回転異性体), 12.17 および 12.84 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 3333, 1627, 1609, 1581, 1540, 1504, 1472, 1449, 1426, 1335, 1248, 1216, 1102, 988, 819; MS 419.3 (M+H)⁺

10

(実施例 126) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3-フェニルプロピ-1-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIC-47)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0611】

【化174】

mp 189°C; ^1H NMR (DMSO)

20

δ 0.71 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.37 (2H, s), 5.76 および 6.66 (1H, br s, 回転異性体), 6.95-7.60 (8H, m), 8.10-8.40 (1H, m), 9.89 および 10.30 (1H, br s, 回転異性体), 12.10 および 12.75 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 1622, 1595, 1572, 1545, 1499, 1481, 1417, 1390, 1367, 1048, 997, 829; MS 385.4 (M+H)⁺

30

(実施例 127) ([2-(4-アセトアミド-3-メチルフェニルアミノ)キナゾリン-4-イル]-[5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル]-アミン(IIC-48)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0612】

【化175】

mp

251°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.04 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.92 および 6.80 (1H, br s, 回転異性体), 7.22 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.40 (1H, s), 9.05 and 9.74 (1H, br s, 回転異性体), 9.20 (1H, s), 10.05 and 10.54 (1H, br s, 回転異性体), 12.15 および 12.82 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 3309, 2972, 2936, 1641, 1604, 1577, 1536, 1504, 1468, 1423, 1409, 1377, 1341, 1304, 1259, 1223, 1100, 1009, 864; MS 388.2 (M+H)⁺

40

(実施例 128) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(イ 50

ンダン - 2 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I c - 4 9)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、茶色の固体を得た。

【 0 6 1 3 】

【 化 1 7 6 】

mp 233-234°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, s),
0.84 (2H, s), 1.83 (1H, s), 2.91 (2H, m), 3.33 (2H, s),
4.72 (1H, s), 6.07 (1H, br s), 7.00-7.60 (8H, m), 8.29
(1H, s), 10.30 (1H, br s), 12.24 (1H, br s); IR (固体)
3425, 2941, 2836, 1622, 1595, 1572, 1540, 1495, 1476,
1426, 1394, 1248, 1025, 1007, 870, 833; MS 383.3 (M+H)⁺

10

(実施例 1 2 9) ([2 - (3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 0)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 1 4 】

【 化 1 7 7 】

mp 240-242°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.25
(3H, s), 2.30 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.76 (1H, d),
7.10-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.40
(1H, s), 9.05 および 9.74 (1H, br s, 回転異性体), 10.07 および
10.55 (1H, br s, 回転異性体), 12.14 and 12.81 (1H, br s,

20

回転異性体); IR (固体) 3443, 2914, 2859, 1622, 1586, 1549,
1536, 1481, 1445, 1408, 1372, 1330, 1267, 1239, 1184,
1166, 1139, 993, 838, 806; MS 331.3 (M+H)⁺

30

(実施例 1 3 0) ([2 - (2 - クロロ - 5 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 5 1)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

【 0 6 1 5 】

【 化 1 7 8 】

mp 246-247°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.19
(3H, s), 2.31 (3H, s), 6.37 (1H, br s), 6.94 (1H, d),
7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, t),
7.97 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.42 (1H, br s), 10.17 (1H,
br s), 12.19 (1H, br s); IR (固体) 3409, 2918, 2850,
1627, 1591, 1573, 1545, 1513, 1486, 1463, 1418, 1386,
1332, 1291, 1259, 1182, 1000, 827; MS 365.2 (M+H)⁺

40

(実施例 1 3 1) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 2 - [4 (モルホリン - 1 - イル) フェニルアミノ] - キナゾリン - 4 - イル } - アミン (I I c - 5 2)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、灰色の固体を得た。

50

【0616】

【化179】

mp 275-276°C;

^1H NMR (DMSO) δ 0.71, (2H, s), 0.90 (2H, s), 1.89 (1H, s), 3.05 (4H, s), 3.75 (4H, s), 5.78 および 6.61 (1H, br s, 回転異性体), 6.93 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.50-7.90 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 および 9.58 (1H, br s, 回転異性体), 10.07 および 10.47 (1H, br s, 回転異性体), 12.16 and 12.81 (1H, br s, 回転異性体); IR (固体) 3245, 2990, 2972, 2959, 2936, 2918, 1618, 1577, 1559, 1509, 1477, 1445, 1413, 1382, 1264, 1223, 1150, 1109, 1050, 923, 882, 823; MS 428.3 (M+H)⁺

10

(実施例132) ([2-(ベンゾチアゾール-6-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIc-53)): 上記の方法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

20

【0617】

【化180】

mp 236-239°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.25

(3H, s), 6.35 (1H, br s), 7.22 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.39 (1H, d), 9.05 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 10.30 (1H, br s), 12.35 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1605, 1567, 1546, 1505, 1473, 1441, 1417, 1385, 1341, 1297, 1273, 1253, 1192, 1130; MS 374.1 (M+H)⁺

30

(実施例133) ([2-(3,4-ジメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIc-54)) 上記の方法Aと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0618】

【化181】

mp 249-251°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ
 2.18 (3H, br s), 2.21 (3H, br s), 2.24 (3H, br s), 5.92
 および 6.80 (1H, 2 x br s), 7.05 (1H, br s), 7.21 (1H, br
 s), 7.46 (1H, br s), 7.64 (3H, br s), 8.37 (1H, br s),
 9.00, 9.51 および 9.73 (1H, 3 x br s), 10.12, 10.54 および
 12.17 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1616, 1582, 1547, 1505,
 1473, 1452, 1413, 1368, 1334, 1294, 1246, 1210, 1188,
 1170, 1139; MS 345.3 (M+H)⁺

10

(実施例 134) ([2-(3-エチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-
 (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-55)): 上記の方法 A
 と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0619】

【化182】

mp 238-239°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.21
 (3H, t), 2.25 (3H, br s), 2.61 (2H, q), 5.92 および 6.80
 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.21 (2H, br s), 7.48 (1H,
 br s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.40
 (1H, br s), 9.09, 9.58 および 10.10 (1H, 3 x br s), 10.54,
 12.26 および 12.81 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1619, 1556,
 1535, 1471, 1441, 1407, 1377, 1341, 1274, 1246, 1185,
 1167, 1139, 995; MS 345.5 (M+H)⁺

20

(実施例 135) ([2-(3-メトキシフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-
 (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-56)): 上記の方法
 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

30

【0620】

【化183】

mp 212-215°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.25
 (3H, br s), 3.77 (3H, s), 5.92 および 6.84 (1H, 2 x br s),
 6.55 (1H, d), 7.13 (2H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.65 (1H,
 s), 7.77 (1H, s), 8.41 (1H, br s), 9.10, 9.79 および 10.10
 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.13 および 12.82 (1H, 3 x br s); IR
 (固体) 1610, 1576, 1532, 1494, 1468, 1425, 1337, 1277,
 1256, 1201, 1159; MS 347.4 (M+H)⁺

40

(実施例 136) ([2-(4-アセトアミド-3-シアノフェニルアミノ)-キナゾリ
 ン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-57
)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0621】

【化184】

50

mp 294-

296°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.08 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.67 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.45 (2H, s), 9.41, 10.35 および 12.18 (2H, 3 x br s), 10.00 (1H, s); IR (固体) 1620, 1583, 1558, 1237, 1508, 1477, 1446, 1413, 1373, 1341, 1292, 1259, 1241, 1180, 1162, 1142, 1105, 1030, 1000; MS 399.2 (M+H)⁺

10

(実施例 137) [2 - (2 - メトキシピフェニル - 5 - イルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 58)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 2 2 】

【 化 1 8 5 】

222-223°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.22 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 8.30-8.50 (1H, m); IR (solid) 1625, 1604, 1574, 1556, 1496, 1473, 1444, 1403, 1384, 1258, 1234, 1182, 1018, 824, 806, 755, 698; MS 423.4 (M+H)⁺

20

(実施例 138) ([2 - (4 - アセトアミドフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 59)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

30

【 0 6 2 3 】

【 化 1 8 6 】

mp 253-256°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.25 (3H, br s), 5.92 および 6.77 (1H, 2 x br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (3H, s), 7.63 (1H, s), 7.83 (2H, d), 8.38 (1H, br s), 9.03 および 10.05 (1H, 2 x br s), 9.81 (1H, s), 12.13 および 12.80 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1669, 1635, 1617, 1574, 1535, 1512, 1486, 1422, 1394, 1366, 1316, 1268, 1231, 1184, 1119, 1101; MS 374.1 (M+H)⁺

40

(実施例 139) ([2 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - フェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 60)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 2 4 】

【 化 1 8 7 】

mp 238-

242°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.48 (9H, s), 2.24 (3H, s), 6.23 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.36 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.30 (1H, d), 9.14 (2H, br s), 10.24 および 12.19 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1698, 1620, 1555, 1520, 1475, 1443, 1405, 1371, 1310, 1241, 1167, 1055, 996; MS 432.1 (M+H)⁺

10

(実施例 140) ([2-(4-シアノフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-61)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0625】

【化188】

mp 293-298°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.25

(3H, s), 6.50 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, d), 8.40 (1H, s), 9.76 (1H, br s), 10.34 (1H, br s), 12.33 (1H, br s); IR (固体) 1633, 1605, 1571, 1517, 1505, 1469, 1418, 1337, 1255, 1174, 1000; MS 342.1 (M+H)⁺

20

(実施例 141) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(6-オキソ-6,10b-ジヒドロ-4aH-ベンゾ[c]クロメン(chromen)-2-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(I Ic-62)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0626】

【化189】

mp 293-

298°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.72 (3H, br s), 6.23 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 7.66 (2H, t), 7.75 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.77 (1H, t), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.58-8.72 (2H, m), 10.55 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.40 (1H, s); IR (固体) 1707, 1629, 1607, 1579, 1540, 1497, 1488, 1471, 1446, 1428, 1417, 1346, 1332, 1298, 1270, 1255, 1207, 1114, 998, 816, 793, 766, 758, 710, 685; MS 435.4 (M+H)⁺

40

(実施例 142) ([2-(ピフェニル-3-イルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(I Ic-63)): 上記の方法 A と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0627】

【化190】

mp 206-207°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.20
 (3H, s), 6.80 (1H, br s), 7.24-7.27 (2H, m), 7.36-7.40
 (2H, m), 7.48-7.52 (3H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 7.94 (1H,
 m), 8.26 (1H, m), 8.42 (1H, m), 9.30 (1H, br s), 10.16
 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (固体) 1593, 1578,
 1544, 1498, 1479, 1414, 1384, 1251, 1209, 1003; MS 393.2
 (M+H)⁺

10

(実施例 1 4 3) ([2 - (4 - メトキシカルボニルメチル - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 4)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 2 8 】

【 化 1 9 1 】

mp 245-

246°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.63
 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.99 (0.5H, br s), 6.80 (0.5 H, br
 s), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.61-7.80
 (3H, m), 8.44 (1H, m), 9.10 (0.5H, br s), 9.78 (0.5H, br
 s), 10.11 (0.5H, br s), 10.56 (0.5H, br s), 12.18 (0.5H,
 br s), 12.90 (0.5H, br s); IR (固体) 1732, 1710, 1622,
 1581, 1554, 1538, 1508, 1490, 1446, 1411, 1371, 1336,
 1306, 1257, 1244, 1204, 1146, 1016, 998, 797, 754, 692;
 MS 403.4 (M+H)⁺

20

30

(実施例 1 4 4) ([2 - (4 - カルボキシメチル - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 5)) : メタノール / 水 (3 / 1、8 mL) の混合物中の [2 - (4 - メトキシカルボニルメチル - 3 - メチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 6 4、200 mg、0.5 mmol) の溶液を 1 M NaOH (2 mL、2 mmol) で処理した。この混合物を、2 時間 70 にて加熱し、そして次いで、1 M HCl (2 mL、2 mmol) で中和した。形成した固体を、濾過により回収し、淡黄色固体として表題化合物 (185 mg、95%) を得た。

40

【 0 6 2 9 】

【 化 1 9 2 】

mp 245°C (dec.); ^1H NMR (DMSO) δ 2.27 (6H, 2xs), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.62-7.78 (3H, m), 8.42 (1H, d), 9.34 (1H, d), 10.26 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (固体) 1660, 1590, 1562, 1504, 1427, 1385, 810, 776, 751, 693; MS 389.4 (M+H)⁺

(実施例 145) ([2-(4-アミノフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 66)) : DCM / TFA (5 / 1, 12 mL) の混合物中の [2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 60, 100 mg, 0.232 mmol) の溶液を、室温で 2 時間、攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、そして残渣を K_2CO_3 溶液で粉砕した。得られた固体を濾過によって回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、白色固体として I I c - 66 (69 mg, 90%) を得た。

【0630】

【化193】

(69 mg, 90%) as an off-white solid, mp 164-167°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.12 (2H, d), 7.48 (3H, m), 7.58 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.64 (1H, d),

20

10.86 (1H, br s), 11.46 (1H, s); IR (固体) 1681, 1512, 1496, 1433, 1415, 1187, 1129; MS 332.4 (M+H)⁺

(実施例 146) ([2-(4-ブロモフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 67)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

30

【0631】

【化194】

mp 290-293°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 6.71 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.38 (1H, m), 9.28, 10.11 および 12.13 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1619, 1572, 1548, 1486, 1436, 1409, 1372, 1238, 1186, 1136, 1071, 997; MS 395.1/397.1 (M+H)⁺

40

(実施例 147) ([2-(4-イソブチリルアミノ-フェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (I I c - 68)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、黄色の固体を得た。

【0632】

【化195】

mp 176-179°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 1.11 (6H, d), 2.15 (3H, s), 2.62 (1H, m), 6.25 (1H, br s), 7.41 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.71 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.00 (1H, s), 10.34 (1H, br s), 11.47 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (固体) 1676, 1653, 1585, 1561, 1512, 1423, 1407, 1312, 1199, 1177, 1128; MS 402.3 (M+H)⁺

10

(実施例148) ((5-エチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(5-エチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I c - 69)) : エタノール (10 mL) 中の 2, 4-ジクロロキナゾリン (0.5 g、2.51 mmol) および 3-アミノ-5-エチルピラゾール (558 mg、5.02 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.35 mL、2.51 mmol) を加え、そして得られた混合物を、室温で3時間攪拌した。得られた淡黄色の沈殿物を、濾過によって回収し、冷エタノールで洗浄し、減圧下で乾燥し、オフホワイトの固体として I I c - 69 (306 mg、35%) を得た。

【0633】

20

【化196】

mp 248-252°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.30 (m, 6H), 2.72 (m, 4H), 6.12 (br. s, 1H), 6.54 および 6.90 (br. s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.78 (d, 1H); IR (固体) 1639, 1602, 1591, 1555, 1418; MS 349.2 (M+H)⁺

(実施例149) ((1H-インダゾール-3-イル) - (2-フェニルアミノ-キナゾリン-4-イル) - アミン (I I c - 70)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0634】

【化197】

¹H NMR

(DMSO) δ 6.90 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 11.55 (br. s, 1H), 13.15 (s, 1H); MS 353.2 (M+H)⁺

40

(実施例150) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I c - 71)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0635】

【化198】

¹H NMR

(DMSO) δ 7.00 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.61 (br. s, 1H), 11.42 (br. s, 1H), 13.12 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

(実施例 151) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2 - (4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - アミン (I I c - 72)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【0636】

【化199】

¹H NMR

(DMSO) δ 7.08 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (br. s, 1H), 11.50 (br. s, 1H), 12.20 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

(実施例 152) ([2 - (アダマンタン-2-イルアミノ) - キナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル) - アミン (I I c - 73)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0637】

【化200】

¹H NMR (DMSO) δ 0.83 (br. s, 1H), 0.85 (br. s, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.55 (m, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.60 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); MS 411.3 (M+H)⁺

(実施例 153) (1H-インダゾール-3-イル) - (2-メチル-フェニル-アミノ) - キナゾリン-4-イル) - アミン (I I c - 74)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0638】

【化201】

10

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 3.27 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.93 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.11 (s, 1H), 12.71 (s, 1H); MS 367.2 (M+H)⁺

(実施例 154) ([2-(2-クロロフェニル)-アミノキナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I Ic-75)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0639】

【化202】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 6.81 (t, 1H), 6.87 (td, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.89 (s, 1H); MS 387.1 (M+H)⁺

20

(実施例 155) ((1H-インダゾール-3-イル) - [2-(2-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (I Ic-76)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0640】

【化203】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 7.01 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.15 (m, 1H), 11.62 (s, 1H), 13.03 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

30

(実施例 156) ([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-キナゾリン-4-イル] - (1H-インダゾール-3-イル)-アミン (I Ic-77)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0641】

【化204】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 11.49 (br. s, 1H), 10.38 (br. s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.87 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)⁺.

40

(実施例 157) ([2-(4-クロロフェニルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒド 50

ロキナゾリニン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 7 8)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した。MS 355.5 (M + H)⁺

(実施例 1 5 8) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルアミノ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - クロロヘプタピリミジン - 4 - イル) - アミン) (I I c - 7 9) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した。MS 335.3 (M + H)⁺

(実施例 1 5 9) ([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ) - 7 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 0)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; MS 452.0 (M + H)⁺

10

(実施例 1 6 0) ((7 - ベンジル - 2 - フェニルアミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 1)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; MS 412.1 (M + H)⁺

(実施例 1 6 1) ([6 - ベンジル - 2 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 2)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; MS 446.3 (M + H)⁺

(実施例 1 6 2) ([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ) - 6 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 3)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; MS 452.2 (M + H)⁺

20

(実施例 1 6 3) ((6 - ベンジル - 2 - フェニルアミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 4)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; MS 411.9 (M + H)⁺

(実施例 1 6 4) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルアミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I I c - 8 5)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製した ; MS 322.3 (M + H)⁺

30

(実施例 1 6 5) ([2 - (4 - シアノメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 6)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 4 2 】

【 化 2 0 5 】

¹H NMR (DMSO) δ

13.65 (s, 1H), 12.82 (br. s, 1H), 11.69 (br. s, 1H), 8.55

(dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50

40

(m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.89

(s, 2H); MS 393.1 (M+H)⁺.

(実施例 1 6 6) ([2 - (4 - シアノベンジルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 3 - イル) - アミン (I I c - 8 7)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 4 3 】

【 化 2 0 6 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.68 (s, 1H),
 12.82 (br. s, 1H), 11.70 (br. s, 1H), 8.55 (m, 3H), 8.00
 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.59 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 6.86
 (m, 1H), 4.23 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)⁺.

(実施例 167) ([2 - (4 - シアノメチルフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル]
] - (4 - フルオロ - 1H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 88)) : 上
 記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

10

【0644】
 【化207】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.49 (s, 1H), 11.61
 (br. s, 1H), 10.64 (br. s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (t,
 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43 (dd,
 1H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (dd, 3H), 3.88 (s, 2H); MS 410.1
 (M+H)⁺.

20

(実施例 168) ([2 - (4 - シアノフェニルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 89)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0645】
 【化208】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H),
 10.51 (br. s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.65 (d,
 3H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.26 (d,
 2H), 7.08 (t, 1H); MS 378.2 (M+H)⁺.

30

(実施例 169) ([2 - (4 - シアノベンジルアミノ) - キナゾリン - 4 - イル] - (1H - インダゾール - 3 - イル) - アミン (I I c - 90)) : 上記の方法 A と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0646】
 【化209】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 12.91 (br. s, 1H),
 11.60 (br. s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.63 (d,
 1H), 7.55 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.84 (br.
 d, 2H), 4.19 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)⁺.

40

(実施例 170) ((5 - シクロプロピル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I b - 1)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0647】
 【化210】

mp 327-328°C; ^1H NMR

(DMSO) δ -0.05-0.07 (2H, m), 0.50-0.68 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 5.68 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.82-8.08 (3H, m), 8.64 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (固体) 1621, 1595, 1575, 1554, 1508, 1480, 1410, 1385, 1320, 1254, 1240, 1212, 1166, 830, 819, 758; MS 394.4 (M+H)⁺

10

(実施例 171) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナフタレン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIb-2)): 上記の方法 B と類似の様式で調製して、薄茶色の固体を得た。

【0648】

【化211】

mp >300°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.62 (3H, s), 5.65 (1H, s), 7.96 (2H, br s), 7.55 (3H, d), 7.76 (2H, m), 7.92 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d), 10.56 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) 1625, 1601, 1571, 1556, 1479, 1377, 1315, 1250, 1236, 1210, 1159; MS 368.7 (M+H)⁺

20

(実施例 172) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェノキシ-キナゾリン-4-イル)-アミン(IIb-3)): 上記の方法 B と類似の様式で調製して、黄褐色の固体を得た。

【0649】

【化212】

mp 287-290°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.29 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.46-7.53 (3H, m), 7.85 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.11 (1H, s); IR (固体) 1622, 1602, 1572, 1556, 1542, 1477, 1454, 1402, 1373, 1316, 1249, 1200, 1172, 1158; MS 318.3 (M+H)⁺

30

(実施例 173) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-アミン(IIb-4)): 上記の方法 B と類似の様式で調製して、固体を得た。

40

【0650】

【化213】

mp 277-279°C; ^1H NMR

(DMSO) δ 0.40-0.50 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.71-1.87 (5H, m), 2.70-2.83 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.12 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR

(固体) 1731, 1641, 1614, 1570, 1506, 1495, 1464, 1424, 1362, 1340, 1240, 880, 831, 812, 776, 758; MS 398.4 (M+H)⁺

(実施例 174) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-メチルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - アミン (IIb-5)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0651】

【化214】

mp 283-284°C; ¹H NMR (DMSO) δ

0.49-0.53 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.40 (3H, s), 5.82 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.35-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.62 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR

(固体) 1622, 1604, 1576, 1557, 1483, 1419, 1381, 1319, 1253, 1189, 1158, 997, 842, 789, 763; MS 358.4 (M+H)⁺

(実施例 175) ([2-(3-メトキシフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIb-6)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0652】

【化215】

mp 277-278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s),

3.78 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.59 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.10 (1H, s); IR (固体) 1623, 1603, 1575,

1556, 1487, 1456, 1430, 1373, 1316, 1253, 1192, 1142, 1046, 1022, 833, 760; MS 348.4 (M+H)⁺

(実施例 176) ([2-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-キナゾリン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (IIb-7)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0653】

【化216】

mp 277-278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.09

(3H, s), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.98 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.35-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.70-7.78 (1H, m), 8.63 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.19 (1H, s).; IR (固体) 1626, 1603, 1576, 1557, 1509, 1481, 1436, 1409, 1382, 1372, 1318, 1249, 1227, 1195, 1180, 1158, 1120, 1029, 965, 835, 803, 767, 753; MS 378.4 (M+H)⁺

10

(実施例 177) ([2-(ベンゾ[1,3]ジオキソル-5-イルオキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIb-8)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0654】

【化217】

mp 296-299°C (dec.); ¹H NMR

(DMSO) δ 2.13 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.09 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.59 (1H, s); IR (固体) 1602, 1577, 1538, 1508, 1499, 1481, 1455, 1401, 1377, 1323, 1251, 1241, 1169, 1121, 1038, 1022, 951, 935, 863, 813, 752; MS 362.4 (M+H)⁺

20

(実施例 178) ([2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIb-9)) : 上記の方法 B と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

30

【0655】

【化218】

mp 269-270°C; ¹H NMR (DMSO) δ

2.05 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.88 (1H, s), 7.00-7.90 (7H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 10.65 (1H, s); IR (固体) 1722, 1626, 1605, 1578, 1559, 1507, 1429, 1378, 1317, 1282, 1272, 1255, 1204, 1185, 1096, 1021, 990, 869, 841, 758; MS 362.4 (M+H)⁺

40

(実施例 179) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-フェノキシメチル-キナゾリン-4-イル)-アミン(II d-1)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製して、黄褐色の固体を得た。

【0656】

【化219】

mp 265-267°C; ¹H NMR (DMSO) δ

0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87 (1H, m), 5.19 (2H, s),
6.55 (1H, br s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m),
7.54 (1H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 8.61 (1H, m), 10.45 (1H,
br s), 12.18 (1H, br s); MS 358.4 (M+H)⁺

(実施例180) ((2-ベンジルオキシメチル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II d-2)): 上記の方法Cと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0657】

10

【化220】

mp 211-213°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m),
0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.68 (1H, s),
6.71 (1H, s), 7.28-7.54 (6H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.61
(1H, m), 10.41 (1H, s), 12.19 (1H, s); MS 372.3 (M+H)⁺

(実施例181) ((2-ベンジル-キナゾリン-4-イル)-(5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II d-3)): 上記の方法Dと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

20

【0658】

【化221】

mp 219-221°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.95 (2H, m),
1.87 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.20-7.50 (6H,
m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.55 (1H, m), 10.27 (1H, s), 12.15
(1H, s); MS 342.7 (M+H)⁺

(実施例182) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2-メチル-キナゾリン-4-イル)-アミン(II d-4)): 上記の方法Cと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0659】

【化222】

mp 289-290°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.31 (3H, s), 2.71
(3H, s), 6.73 (1H, s), 7.75 (2H, q), 8.04 (1H, t), 8.82
(1H, s), 11.94 (1H, s), 12.65 (1H, s); IR (固体) 3266,
1636, 1607, 1579, 1479, 1407, 769, 668; MS 240.4 (M+H)⁺

40

(実施例183) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-クロロヘプタピリミジン-4-イル]-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(II d-5)): 上記の方法Cと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0660】

【化223】

^1H NMR (DMSO) δ 1.58 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m),
2.20 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.00 (2H, m), 5.26 (2H, s),
6.15 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.40 (2H, d), 10.25 (1H, br);
MS 384.3 (M+H)⁺.

(実施例 184) ([2-(4-クロロフェノキシメチル)-5,6,7,8-テトラヒ
ドロ-キナゾリン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン
(IId-6)) : 上記の方法 C と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。
【0661】
【化224】

10

^1H NMR (DMSO)

δ 1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.55 (2H, m 不明瞭), 2.75
(2H, m), 5.25 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.08 (2H, d), 7.35
(2H, d), 9.80 (1H, br); MS 370.2 (M+H)⁺.

(実施例 185) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナ
フタレン-2-イルスルファニル)-6-フェニルピリミジン-4-イル]-アミン(I
IIa-1)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。
【0662】
【化225】

20

mp 233-234°C;

^1H NMR (DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.56 (2H, br s), 1.17
(1H, br m), 5.35 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 7.49 (3H,
m), 7.59 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.88 (2H, m), 8.02 (3H,
m), 8.30 (1H, m), 10.01 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR
(固体); MS 436.7(M+H)⁺

30

(実施例 186) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(3
-メトキシカルボニル-フェニルイルスルファニル)-6-フェニルピリミジン-4-イ
ル]-アミン(IIIa-2)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を
得た。

【0663】
【化226】

mp 126-

129°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.87 (2H, m), 1.69
(1H, m), 3.87 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.03 (1H, br s),
7.49 (3H, m), 7.67 (1H, m), 7.87 (2H, m), 7.94 (1H, m),
8.09 (1H, m), 8.23 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.94 (1H, s);
IR (固体); MS 444.7(M+H)⁺

40

(実施例 187) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[2-(ナ
フタレン-2-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(IIIa-3))

50

) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0664】

【化227】

mp 248-250°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.55 (2H, br s), 0.94 (1H, br m), 5.31 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.57-7.66 (3H, m), 7.99-8.03 (4H, m), 8.25 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR (固体); MS 360.7(M+H)⁺

10

(実施例 188) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [5 , 6 - ジメチル - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 4)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0665】

【化228】

mp >270°C; ¹H

NMR (DMSO) δ 0.14 (2H, d), 0.45 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.05 (3H, s), 2.27 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.60 (3H, d), 7.99 (3H, d), 8.21 (1H, s), 8.66 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (固体) 1560, 1508, 1478, 1288, 1176, 1109, 994, 809, 740, 669; MS 388.7(M+H)⁺

20

(実施例 189) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [5 - メチル - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 5)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0666】

【化229】

mp 197°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 0.21 (2H, d), 0.51 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.08 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.97 (3H, d), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.70 (1H, s); IR (固体) 1738, 1583, 1563, 1488, 1460, 1364, 1234, 1216, 808, 656; MS 374.2(M+H)⁺

30

(実施例 190) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - メチル - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 6)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0667】

【化230】

40

mp 232°C; ¹H NMR (DMSO)

δ 0.15 (2H, s), 0.51 (2H, s), 0.92 (1H, s), 2.20 (3H, s),
 5.22 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, d), 7.98 (3H, s),
 8.24 (1H, s), 9.79 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (固体)
 1586, 1508.7, 1485, 1282, 1180, 815, 788, 744, 674, 666;
 MS 374.2 (M+H)⁺

(実施例 191) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 7)) : EtOH (10 mL) 中の 2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン (600 mg、3.27 mmol) および 3 - アミノ - 5 シクロプロピルピラゾール (403 mg、3.27 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (456 μL、3.27 mmol) を加え、そして反応混合物を、室温で 15 時間、攪拌した。溶媒を蒸発させ、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / AcOEt 勾配) によって精製し、(5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - アミン (705 mg、80%) を得た。

【 0668 】

tert - ブタノール (5 mL) 中の (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - アミン (211 mg、0.781 mmol) および 2 - ナフタレンチオール (125 mg、0.781 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (174 μL、1.25 mmol) を加え、そして得られた混合物を、還流で 15 時間、加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、エチルアセトンと NaHCO₃ 溶液との間で分配した。有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン / AcOEt 勾配) によって精製し、[6 - クロロ - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミンを得た。

【 0669 】

上記で形成した [6 - クロロ - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (70 mg、1.78 · 10⁻⁴ mol) を、モルホリン (3 mL) に溶解し、そして混合物を、15 時間 120 ° で加熱した。溶媒を蒸発し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として I I I a - 7 (50 mg、63%) を得た。

【 0670 】

【 化 231 】

mp 118-120°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.34-

0.91 (4H, 4xm), 1.28 および 1.78 (1H, 2xm), 3.32 (2H, m),
 3.60 (6H, m), 5.38-6.16 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m),
 7.95-8.02 (3H, m), 8.19 および 8.23 (1H, 2xs), 9.28 および 9.31
 (1H, 2xbr s), 11.71 and 11.84 (1H, 2xbr s); IR (固体);

MS 445.2 (M+H)⁺

(実施例 192) ((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I a - 8)) : 化合物 I I I b - 7 について上記の方法と実質的に類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 7 1 】

【 化 2 3 2 】

mp 113-115°C; ¹H

NMR (DMSO) δ 0.35-0.91 (4H, 4xm), 1.31 and 1.78 (1H, 2xm), 2.17 および 2.19 (3H, 2xs), 2.29 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.61 (2H, m), 5.38-6.20 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.17 および 8.23 (1H, 2xs), 9.26 and 9.32 (1H, 2xbr s), 11.71 および 11.85 (1H, 2xbr s); IR (固体); MS 458.3(M+H)⁺

10

(実施例 1 9 3) ([6 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 9)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 7 2 】

【 化 2 3 3 】

mp 148-

20

152°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.10 (6H, s), 2.26 (3H, d), 5.09 および 6.31 (1H, 2x br s), 7.03 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.59 (2H, t), 7.69 (1H, d), 7.99 (3H, d), 8.28 (1H, s), 9.93 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (固体) 2970, 1739, 1436, 1365, 1229, 1217, 1205; MS 438.3(M+H)⁺

(実施例 1 9 4) ([6 - (2 - メチルフェニル) - 2 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 1 0)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【 0 6 7 3 】

【 化 2 3 4 】

mp 211-

214°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.41 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.26 および 6.55 (1H, 2x br s), 7.34 (5H, m), 7.62 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.99 (3H, t), 8.30 (1H, s), 9.97 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (固体) 2356, 1615, 1582, 1483, 1265, 851, 822, 761; MS 424.0(M+H)⁺

40

(実施例 1 9 5) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニルスルファニル) - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 1 1)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 7 4 】

【 化 2 3 5 】

mp 153-155°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.96 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); MS 417.2(M+H)⁺

(実施例196) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(ナフタレン-2-イルスルファニル) - 6-フェニル-ピリミジン-4-イル] - アミン (III a - 12)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0675】

【化236】

10

mp 237-239°C; ¹H NMR

(DMSO) δ 1.39 (3H, br s), 5.12 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.90 (2H, m), 8.03-8.05 (3H, m), 8.31 (1H, s), 10.00 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (固体); MS 410.2(M+H)⁺

(実施例197) ([2-(4-イソブチリルイルアミノ-フェニルスルファニル) - 6-フェニルピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III a - 13)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。mp 201-202。

20

【0676】

【化237】

¹H NMR (DMSO) δ 1.05-1.13 (6H, m), 1.97 (3H, s), 2.65 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.93 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.78-7.90 (4H, m), 9.99, 10.12 および 11.84 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1614, 1586, 1573, 1514, 1483, 1395, 1299, 1262, 1242, 1214, 1168, 1089, 988; MS 445.3(M+H)⁺

30

(実施例198) ([6-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル] - (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン (III a - 14)) : 上記の方法Mと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0677】

【化238】

40

¹H NMR (DMSO) δ

2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.46 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 11.87 (1H, s); IR (固体); MS 320.3(M+H)⁺

(実施例199) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - [6-フェニル-2-(4-プロピオニルアミノ-フェニルスルファニル)-ピリミジン-4-イル] - アミン (III a - 15)) : 上記の方法Lと類似の様式で調製して、淡いピンクの固体を得

50

た。

【0678】

【化239】

mp 204-

206°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.09-1.13 (3H, m), 2.00 (3H, s),
2.33-2.37 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50
(3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.88 (2H,
m), 9.99, 10.15 および 11.85 (3H, 3 x br s); IR (固体)
1678, 1623, 1580, 1534, 1496, 1453, 1398, 1307, 1245,
1203, 1119, 1049, 1030, 1004; MS 431.2(M+H)⁺

10

(実施例200) ([2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノ-フェニルスルファニル)-6-フェニルピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン(IIIIa-16)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0679】

【化240】

mp 253-255°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.82-0.83 (4H,
m), 1.83 (1H, m), 2.00 (3H, s), 5.41 (1H, br s), 6.88
(1H, br s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-
7.78 (2H, m), 7.89 (2H, m), 9.99, 10.47 および 11.85 (3H, 3
x br s); IR (固体) 1672, 1621, 1591, 1581, 1573, 1537,
1495, 1448, 1405, 1390, 1312, 1254, 1246, 1202, 1192,
1179, 1119.2, 1005, 959; MS 443.2(M+H)⁺

20

30

(実施例201) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{6-フェニル-2-[4-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニルスルファニル]-ピリミジン-4-イル}-アミン(IIIIa-17)): 上記の方法Lと類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【0680】

【化241】

mp

232-235°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.94 (3H, t), 1.71 (2H, m),
2.12 (3H, s), 3.13 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.31 (2H, d),
7.49 (3H, s), 7.59 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br
s), 10.16 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1628,
1587, 1545, 1525, 1496, 1455, 1311, 1255, 1236, 1212,
1186, 1140, 1032, 1001, 934; MS 481.2(M+H)⁺

40

(実施例202) ([2-(4-エタンスルホニルアミノ-フェニルスルファニル)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-

50

アミン (I I I a - 1 8)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、淡黄色の固体を得た。

【 0 6 8 1 】

【 化 2 4 2 】

mp 251-

254°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.12 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.59 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.57 (2H, d), 7.85 (2H, s), 9.99 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 11.90 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1585, 1542, 1523, 1495, 1455, 1315, 1257, 1208, 1142, 1049, 1033, 1002, 932; MS 467.2 (M+H)⁺

10

(実施例 2 0 3) ([2 - (4 - アセトアミドフェニル - スルファニル) - 6 - (2 - メチルフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 1 9)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 8 2 】

【 化 2 4 3 】

mp 212-

214°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); IR (固体) 1701, 1634, 1588, 1555, 1496, 1390, 1307, 1208, 1169, 823, 803; MS 431.4 (M+H)⁺

30

(実施例 2 0 4) ([2 - (4 - イソブタンカルボニルアミノ - フェニル - スルファニル) - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 0)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 8 3 】

【 化 2 4 4 】

mp 241-243°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.95-0.96 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.43 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.77-7.89 (4H, m), 10.00, 10.13 および 11.84 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1660, 1628, 1589, 1575, 1543, 1525, 1496, 1451, 1398, 1357, 1314, 1301, 1251, 1206, 1108, 995; MS 459.2 (M+H)⁺

40

(実施例 2 0 5) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 5 - メチル - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 1)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、淡いピンクの固体を得た。

50

【 0 6 8 4 】

【 化 2 4 5 】

mp 276-

277°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 2.08 (6H, s), 5.41 (1H, br s), 7.47-7.55 (7H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.89, 10.20 および 11.87 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1591, 1555, 1540, 1519, 1493, 1393, 1375, 1303, 1260, 1230, 1176, 1148, 1045, 1011, 969; MS 431.2 (M+H)⁺

10

(実施例 2 0 6) ([2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 2)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 8 5 】

【 化 2 4 6 】

mp

241-245°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.44 (1H, s), 7.03 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.71 (2H, s), 7.83 (2H, s), 10.12 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.84 (1H, s); IR (固体) 1627, 1606, 1571, 1511, 1313, 1257, 1181, 830; MS 447.2 (M+H)⁺

20

(実施例 2 0 7) ([6 - (3 - アセトアミドフェニル) - 2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 3)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、茶色の固体を得た。

30

【 0 6 8 6 】

【 化 2 4 7 】

mp 227-

230°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.11 (6H, s), 5.34 (1H, s), 6.99 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 7.49-7.62 (3H, m), 3.71-3.76 (3H, m), 8.19 (1H, s), 10.09-10.18 (2H, br s), 10.23 (1H, s), 12.20 (1H, br s); IR (固体) 1635, 1573, 1533, 1488, 1372, 1318, 1297, 827, 798; MS 474.3 (M+H)⁺

40

(実施例 2 0 8) ([2 - (4 - イソプロパンスルホニルアミノ - フェニル - スルファニル) - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 4)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 8 7 】

【 化 2 4 8 】

50

mp

255-257°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.28 (6H, d), 2.14 (3H, s), 3.32 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.60 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 11.92 (1H, br s); IR (固体) 1625, 1587, 1574, 1545, 1525, 1495, 1313, 1295, 1257, 1234, 1136, 1000, 934; MS 481.2 (M+H)⁺

10

(実施例 2 0 9) ({ 2 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ) - フェニルスルファニル] - 6 - フェニル - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 5)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

【 0 6 8 8 】

【 化 2 4 9 】

mp 213-215°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.00 (3H, s), 2.31 (6H, s), 3.15 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.83 (1H, br s), 7.46-7.51 (3H, m), 7.59 (2H, d), 7.80-7.92 (5H, m), 9.98 (1H, s), 10.05 (1H, s); IR (固体) 1701, 1617, 1587, 1571, 1509, 1480, 1456, 1304, 1284, 1254, 1238, 1213, 1181, 1156, 987, 833, 782, 754, 695; MS 460.3 (M+H)⁺

20

(実施例 2 1 0) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 6)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0 6 8 9 】

【 化 2 5 0 】

mp 224-225°C;

^1H NMR (DMSO) δ 2.17 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.60-3.71 (4H, m), 4.30 (2H, s), 5.95 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.23-7.55 (4H, m), 9.31 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1557, 1476, 1442, 1401, 1314, 1232, 1121, 1018; MS 417.4 (M+H)⁺

30

(実施例 2 1 1) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 7)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

40

【 0 6 9 0 】

【 化 2 5 1 】

mp 101-

102°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.28-3.41 (4H, m), 4.29 (2H, s), 5.78 (1H, brs), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.21-7.50 (4H, m), 9.01 (1H, brs); IR (固体) 1598, 1555, 1527, 1336, 1293, 1117, 1079, 974, 783; MS 405.4 (M+H)⁺

(実施例 2 1 2) ([2 - ベンジルスルファニル - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 8)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、黄色のゴム質を得た。

【 0 6 9 1 】

【 化 2 5 2 】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃)

δ 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31-2.64 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 4.38 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.23 (1H, brs), 7.17-7.49 (5H, m), 7.98-8.18 (1H, m); IR (固体) 1555, 1494, 1371, 1315, 1286, 1233, 999, 977, 801, 774, 709; MS 396.4 (M+H)⁺

20

(実施例 2 1 3) ([2 - ベンジルスルファニル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 2 9)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、オフホワイトの発泡体を得た。

【 0 6 9 2 】

【 化 2 5 3 】

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ

2.31 (3H, s), 3.39-3.80 (8H, m), 4.39 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.25 (1H, brs), 7.20-7.50 (5H, m), 8.10 (1H, s); IR (固体) 1557, 1486, 1442, 1314, 1229, 1213, 1121, 767, 698; MS 383.4 (M+H)⁺

30

(実施例 2 1 4) ([2 - (3 - クロロ - ベンジルスルファニル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 3 0)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の発泡体を得た。

40

【 0 6 9 3 】

【 化 2 5 4 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40-2.51 (4H, m), 3.56-3.69 (4H, m), 4.34 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.29 (1H, brs), 6.89 (1H, s), 7.18-7.50 (4H, m); IR (固体) 1553, 1514, 1484, 1446, 1277, 1228, 999, 799; MS 430.4 (M+H)⁺

(実施例 215) ([2-(4-メトキシ-ベンジルスルファニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III a-31)): 上記の方法 M と類似の様式で調製して、黄色のオイルを得た。

10

【0694】

【化255】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.44-2.45 (4H, m), 3.62 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.32 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 6.83-6.85 (2 H, m), 7.34-7.36 (2H, m); IR (固体) 1659, 1554, 1508, 1485, 1449, 1366, 1318, 1302, 1277, 1230, 1166, 1146, 1030, 999, 973, 948; MS 443.4 (M+H)⁺

20

(実施例 216) ([2-(4-アセトアミド-フェニル-スルファニル)-6-tert-ブチル-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III a-32)): 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0695】

【化256】

mp 227-228°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.10 (3H, br s), 1.20 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 5.35 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.55 (2H, d), 7.75 (2H, d), 10.1 (1H, br s), 1.15 (1H, s), 12.1 (1H, br s); IR (固体); MS (M+H)⁺

30

(実施例 217) ((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-[6-フェニル-2-(4-プロピオニルアミノ-フェニル-スルファニル)-ピリミジン-4-イル]-アミン (III a-33)): 上記の方法 L と類似の様式で調製して、オフホワイトの固体を得た。

40

【0696】

【化257】

mp 208-

209°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.80 (2H, m), 1.08-1.10 (3H, m), 1.65 (1H, br s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.47 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.76-7.77 (2H, m), 7.88-7.98 (2H, m), 10.00, 10.11 および 11.86 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1617, 1575, 1539, 1520, 1485, 1459, 1418, 1395, 1304, 1255, 1243, 1215, 1161, 1071, 990; MS 457.4 (M+H)⁺

10

(実施例 218) ([2-(3-クロロ-ベンジルスルファニル)-6-(ピペリジン-1-イル)-ピリミジン-4-イル]- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III a-34)): 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0697】

【化258】

mp 234-235°C;

^1H NMR (DMSO) δ 1.40-1.64 (6H, m), 2.13 (3H, s), 3.42-3.51 (4H, m), 4.27 (2H, s), 5.85 (1H, br s), 6.46 (1H, brs), 7.23-7.41 (3H, m), 7.48 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.83 (1H, s); IR (固体) 1598, 1546, 1483, 1398, 1317, 1227, 974, 798, 779; MS 415.4 (M+H)⁺

20

(実施例 219) ((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-{2-[4-(モルホリンスルホンイル)-ベンジルスルファニル]-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル})-アミン (III a-35)): 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

30

【0698】

【化259】

^1H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 2.90-3.01 (4H, m), 3.29-3.36 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 3.67-3.75 (4H, m), 4.43 (2H, s), 5.82-6.10 (2H, m), 7.50-7.70 (5H, m); IR (固体) 1550, 1483, 1441, 1346, 1308, 1255, 1160, 1112, 941, 726; MS 532.5 (M+H)⁺

40

(実施例 220) ({6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-2-[4-(モルホリンスルホンイル)-ベンジルスルファニル]-ピリミジン-4-イル}- (5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン (III a-36)): 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【0699】

【化260】

mp 193-195°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.51 (4H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.76-5.72 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.61-7.74 (4H, m), 9.03 (1H, brs), 11.81 (1H, brs); IR (固体) 1593, 1555, 1484, 1350, 1298, 1255, 1160, 1107, 936; MS 520.5 (M+H)⁺

(実施例 221) { 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - [4 - (モルホリン - スルホニル) - ベンジルスルファニル] - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 37) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0700 】

【 化 261 】

mp 206-207°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26-2.40 (4H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.38-3.49 (4H, m), 3.56-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.82 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 7.60-7.74 (4H, m), 9.26 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1583, 1558, 1479, 1346, 1231, 1160, 1112, 998, 969, 926; MS 545.5 (M+H)⁺

(実施例 222) ([6 - メトキシメチル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 38)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0701 】

【 化 262 】

$^1\text{H NMR}$

(DMSO) δ 1.03-1.14 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), OMe 下 DMSO, 4.22 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 7.44-7.56 (2H, m), 7.68-7.80 (2H, m), 9.86 (1H, brs), 10.11 (1H, s), 11.79 (1H, brs); IR (固体) 1670, 1593, 1517, 1479, 1393, 1360, 1269, 1174, 1107; MS 399.4 (M+H)⁺

(実施例 223) ([2 - (4 - メトキシカルボニル - フェニル - スルファニル) - 6 - メトキシメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 39)) : 上記の方法 L と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0702 】

【 化 263 】

mp 204-

205°C; ^1H NMR (DMSO) δ 1.89 (3H, brs), 3.85 (3H, s), OMe
 下 DMSO, 4.23 (2H, s), 5.22 (1H, brs), 6.51 (1H, brs),
 7.70-7.81 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 9.99 (1H, brs),
 11.85 (1H, brs); IR (固体) 1721, 1621, 1583, 1519, 1484,
 1289, 1271, 1178, 1119, 1109, 997, 841; MS 386.3 (M+H)⁺

(実施例 2 2 4) ([2 - (3 , 5 - ジメトキシ - ベンジルスルファニル) - 6 - モルホ
 リン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル
) - アミン (I I I a - 4 0)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を
 得た。

【 0 7 0 3 】

【 化 2 6 4 】

 ^1H NMR

(DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.40-3.49 (4H, m), 3.60-3.74 (10H,
 m), 4.25 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.31-6.61 (5H, m), 9.32
 (1H, s), 11.86 (1H, s); IR (固体) 1581, 1556, 1470,
 1439, 1315, 1232, 1205, 1159, 1144; MS 443.4 (M+H)⁺

20

(実施例 2 2 5) ([2 - (3 , 5 - ジメトキシ - ベンジルスルファニル) - 6 - ピロリ
 ジン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル
) - アミン (I I I a - 4 1)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、白色の固体を得
 た。

【 0 7 0 4 】

【 化 2 6 5 】

 ^1H NMR

(DMSO) δ 1.80-1.97 (4H, m), 2.15 (3H, s), 3.43-3.45 (4H,
 m), 3.69 (6H, s), 4.26 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.18 (1H,
 brs), 6.35 (1H, brs), 6.60 (2H, s), 9.12 (1H, s), 11.88
 (1H, s); IR (固体) 1598, 1560, 1474, 1470, 1346, 1303,
 1207, 1136, 1050; MS 427.4 (M+H)⁺

30

(実施例 2 2 6) ((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - モルホリン -
 4 - イル - 2 - (ナフタレン - 2 - イルメチルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル]
 - アミン (I I I a - 4 2)) : 上記の方法 M と類似の様式で調製して、オフホワイトの
 固体を得た。

【 0 7 0 5 】

【 化 2 6 6 】

40

¹H NMR

(DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.37-3.50 (4H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.48 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 7.40-7.60 (3H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 9.30 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1607, 1555, 1484, 1441, 1398, 1365, 1308, 1231, 1179, 1112; MS 433.4 (M+H)⁺

(実施例 227) ({ 2 - (4 - アセトアミド - フェニル - スルファニル) - 6 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イル } - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 43)) : 上記の方法 N と類似の様式で調製して、白色の固体を得た。

【 0706 】

【 化 267 】

mp 219-222°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.97-2.07 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.52 (2H, t), 4.09 (2H, t), 5.56 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 6.99 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.68-7.78 (3H, m), 7.85 (2H, d); IR (固体) 1606, 1590, 1512, 1482, 1309, 1250, 1238, 1210, 1178, 1151, 1055, 989, 824, 711, 690, 665, 656; MS 518.4 (M+H)⁺

20

(実施例 228)

([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 44)) :

上記の方法 P に類似する様式で調製し、白色固体を得た ; MS 426.4 (M+H)⁺

30

【 0707 】

(実施例 229)

([6 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 45)) :

方法 O に従って、I I I a - 48 から調製し、白色固体を得た ;

【 0708 】

【 化 268 】

¹H NMR (DMSO) δ 1.08-1.18 (3H, m), 1.96 (3H, brs), 2.29-2.40 (2H, m), 4.20-4.40 (3H, m), 5.20-5.46 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.79 (2H, d), 9.90 (1H, brs), 10.13 (1H, s), 11.78 (1H, brs); MS 385.4 (M+H)⁺

40

【 0709 】

(実施例 230)

([2 - (4 - アセトアミドフェニルスルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - 50

メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 4 6)) :

上記の方法 L に類似する様式で調製し、灰色固体を得た、

【 0 7 1 0 】

【 化 2 6 9 】

mp 249~250°C; ¹H NMR (DMSO) δ

1.99 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.38 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.98 (1H, d), 9.89 (1H, br s), 10.19 (1H, br s), 11.83 (1H, br s); IR (solid) 1657, 1609, 1584, 1515, 1494, 1468, 1395, 1372, 1355, 1330, 1316, 1201, 1175, 1157, 1027, 993; MS 341.4 (M+H)⁺

10

。 【 0 7 1 1 】

(実施例 2 3 1)

([6 - (1 - ブトキシカルボニル) - 2 - (4 - プロピオニルアミノ - フェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 4 7)) :

上記の方法 L に類似する様式で調製し、黄色固体を得た、

【 0 7 1 2 】

【 化 2 7 0 】

¹H NMR

(DMSO) δ 0.90-0.98 (3H, m), 1.03-1.12 (3H, m), 1.31-1.45 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 1.94 (3H, brs), 2.29-2.40

(2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.49-7.55 (2H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 10.15 (1H, brs), 10.32 (1H, brs), 11.89 (1H, brs); IR (solid) 1736, 1679, 1622, 1584, 1517, 1489, 1284, 1174; MS 455.4 (M+H)⁺

30

。 【 0 7 1 3 】

(実施例 2 3 2)

([6 - メトキシカルボニル - 2 - (4 - プロピオニルアミノフェニル - スルファニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I a - 4 8)) :

上記の方法 L に類似する様式で調製し、黄色固体を得た ;

【 0 7 1 4 】

【 化 2 7 1 】

¹H NMR

(DMSO) δ 1.10 (3H, t), 1.94 (3H, brs), 2.35 (2H, q), 3.84 (3H, s), 5.22 (1H, brs), 7.05 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.79 (2H, d), 10.18 (1H, brs), 10.38 (1H, brs), 11.89 (1H, brs).; IR (solid) 1741, 1679, 1617, 1589, 1512, 1484, 1374, 1284, 1250; MS 413.4 (M+H)⁺

50

【0715】

(実施例233)

((5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - (6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - アミン(IIIc-1)) :

白色固体; MS 343.4 (M+H)⁺

(実施例234)

((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - (6-フェニル-2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル) - アミン(IIIc-2)) :

白色固体、

【0716】

10

【化272】

mp 267~269°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.96 (2H, m),
1.87 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 7.20 (1H, m),
7.33-8.05 (9H, m), 10.52 (1H, br s), 11.08 (1H, br s),
12.53 (1H, br s); IR (solid); MS 369.7 (M+H)⁺

。 【0717】

20

(実施例235)

((5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - [2-(3-メチルフェニルアミノ)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル] - アミン(IIIc-3)) :

白色固体、

【0718】

【化273】

mp 267~270°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H,
m), 0.94 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.36 (3H, s), 6.12 (1H,
s), 6.81 (1H, br s), 7.03 (1H, m), 7.29-7.94 (8H, m),
10.43 (1H, br s), 11.12 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR
(solid); MS 383.7 (M+H)⁺

30

。 【0719】

(実施例236)

([2-(4-シアノメチルフェニルアミノ)-6-フェニル-ピリミジン-4-イル] - (5-シクロプロピル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミン(IIIc-4)) :

黄白色固体、

【0720】

【化274】

40

mp 294~297°C; ¹H NMR (DMSO) δ
0.64 (2H, m), 0.97 (2H, m), 1.89 (1H, m), 4.06 (2H, s),
6.07 (1H, s), 6.87 (1H, br s), 7.40 (2H, m), 7.63-7.90
(5H, m), 7.95 (2H, m), 10.51 (1H, br s), 11.02 (1H, br
s), 12.57 (1H, br s); IR (solid); MS 408.8 (M+H)⁺

。 【0721】

50

(実施例 237)

((5 - シクロプロピル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [6 - フェニル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I c - 5)) :
灰色固体、

【 0 7 2 2 】

【 化 2 7 5 】

mp 191~193°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 0.65 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.04 (1H, br s), 6.76 (1H, br s), 7.32-7.56 (5H, m), 7.77 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (solid); MS 384.8 (M+H)⁺

10

。 【 0 7 2 3 】

(実施例 238)

([2 - (3 - クロロフェニル) アミノ - 6 - (3 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 6) :
灰色固体 ;

【 0 7 2 4 】

【 化 2 7 6 】

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD) δ 5.95 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.82 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.65 (1H, s) ; MS 422.1 (M+H)⁺

20

。 (実施例 239)

([2 - (3 - クロロフェニル) アミノ - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 7)) :

白色固体 ; MS 467.7 (M+H)⁺。

【 0 7 2 5 】

(実施例 240)

((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (4 - スルファモイルフェニル アミノ) - 6 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I c - 8)) :

白色固体 ; MS 512.6 (M+H)⁺。

【 0 7 2 6 】

(実施例 241)

([2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - [5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン (I I I c - 9)) :

白色固体 ; MS 367.1 (M+H)⁺。

【 0 7 2 7 】

(実施例 242)

([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ -) 6 - エチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 10)) :

MS 335.5 (M+H)⁺。

【 0 7 2 8 】

(実施例 243)

40

50

[2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 1) :

MS 377.5 (M+H)⁺。

【0729】

(実施例 2 4 4)

([2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 6 - エチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 2)) :

MS 329.4 (M+H)⁺。

【0730】

(実施例 2 4 5)

((5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (3 - クロロフェニル) アミノ - 6 - (3 - ニトロフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I c - 1 3)) :

灰色固体 ;

【0731】

【化277】

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.32

(9H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.35

(1H, t), 7.58 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, s), 8.35

(1H, d), 8.40 (1H, d), 8.90 (1H, s); MS 464.2 (M+H)⁺

。 【0732】

(実施例 2 4 6)

([2 - (3 - クロロフェニル) アミノ - 6 - (3 - ニトロフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 4)) :

灰色固体 ;

【0733】

【化278】

¹H NMR (CD₃OD) δ 6.66 (1H,

s), 7.12 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.62

(2H, d), 7.78 (1H, t), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.42

(1H, d), 8.85 (1H, s); MS 484.1 (M+H)⁺

。 【0734】

(実施例 2 4 7)

([5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - (6 - フェニル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I I I c - 1 5)) :

MS 395.4 (M+H)⁺。

【0735】

(実施例 2 4 8)

([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 1 6)) :

MS 383.2 (M+H)⁺。

【0736】

(実施例 2 4 9)

10

20

30

40

50

([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - [5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン (I I I c - 17)) :

MS 373.4 (M + H)⁺。

(実施例 250)

([2 - (4 - クロロフェニルアミノ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 18)) :

MS 315.4 (M + H)⁺。

【 0737 】

(実施例 251)

([2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 5 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 19)) :

MS 329.4 (M + H)⁺。

【 0738 】

(実施例 252)

((5 , 6 - ジメチル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 20)) :

MS 295.5 (M + H)⁺。

【 0739 】

(実施例 253)

([2 - (4 - クロロフェニル) アミノ - 6 - メトキシメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 21)) :

MS 345.1 (M + H)⁺。

【 0740 】

(実施例 254)

([2 - (ベンズイミダゾール - 2 - イルアミノ) - 6 - メトキシメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 22)) :

MS 351.2 (M + H)⁺。

【 0741 】

(実施例 255)

((6 - メトキシメチル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 23)) :

MS 311.2 (M + H)⁺。

【 0742 】

(実施例 256)

((6 - メチル - 2 - フェニルアミノ - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I c - 24)) :

MS 281.1 (M + H)⁺。

【 0743 】

(実施例 257)

([2 - (2 - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 1)) :

MS 392.1 (M + H)⁺。

【 0744 】

(実施例 258)

([2 - (2 - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル] - [5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン (I I I d - 2)) :

MS 382.1 (M + H)⁺。

10

20

30

40

50

【0745】

(実施例259)

((6 - メチル - 2 - フェノキシメチル - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 3)) :

MS 358 . 2 (M + H) ⁺ .

【0746】

(実施例260)

([5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - (6 - メチル - 2 - フェノキシメチル - ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I I I d - 4)) :

MS 348 . 2 (M + H) ⁺ .

10

【0747】

(実施例261)

([5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - (6 - メチル - 2 - フェニルスルファニルメチル - ピリミジン - 4 - イル) - アミン (I I I d - 5)) :

MS 364 . 1 (M + H) ⁺ .

【0748】

(実施例262)

([6 - メチル - 2 - (4 - メチル - フェニルスルファニルメチル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 6)) :

MS 388 . 1 (M + H) ⁺ .

20

【0749】

(実施例263)

([5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - [6 - メチル - 2 - (4 - メチル - フェニルスルファニルメチル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (I I I d - 7)) :

MS 378 . 1 (M + H) ⁺ .

【0750】

(実施例264)

([2 - (4 - フルオロ - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 8)) :

MS 376 . 2 (M + H) ⁺ .

30

【0751】

(実施例265)

[(2 - (4 - フルオロ - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - [5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン (I I I d - 9) :

MS 366 . 2 (M + H) ⁺ .

【0752】

(実施例266)

((6 - エチル - 2 - フェニルスルファニルメチル - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 10)) : MS 326 . 2 (M + H) ⁺ .

40

【0753】

(実施例267)

((6 - エチル - 2 - フェノキシメチル - ピリミジン - 4 - イル) - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 11)) :

MS 310 . 2 (M + H) ⁺ .

【0754】

(実施例268)

([6 - エチル - 2 - (4 - フルオロクロロフェノキシメチル) - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 12)) :

50

ル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 1 2)) :
MS 328.2 (M+H)⁺。

【0755】

(実施例269)

([6 - エチル - 2 - (1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 1 3)) :
MS 322.2 (M+H)⁺。

【0756】

(実施例270)

([2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - フェニル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 1 4)) :
MS 392.2 (M+H)⁺。

【0757】

(実施例271)

([2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 1 5)) :
MS 330.2 (M+H)⁺。

【0758】

(実施例272)

([2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 6 - メトキシメチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 1 6)) :
白色固体 ;

【0759】

【化279】

¹H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.05 (2H, d), 7.33 (2H, d), 10.55 (1H, br); MS 360.2 (M+H)⁺

30

。 【0760】

(実施例273)

([2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - [5 - (フラン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン (I I I d - 1 7)) :
MS 382.2 (M+H)⁺。

【0761】

(実施例274)

((5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - (2 - フェニルスルファニルメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - キナゾリン - 4 - イル) - アミン (I I d - 7)) :
MS 352.5 (M+H)⁺。

【0762】

(実施例275)

([2 - (4 - メチルフェニルスルファニルメチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 8)) :
MS 380.2 (M+H)⁺。

【0763】

(実施例276)

50

([2 - (1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 9) :

MS 362.3 (M+H)⁺。

(実施例 277)

([2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 10) :

MS 388.1 (M+H)⁺。

【 0764 】

(実施例 278)

([7 - ベンジル - 2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 11) :

MS 479.5 (M+H)⁺。

【 0765 】

(実施例 279)

([6 - ベンジル - 2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 12) :

MS 461.2 (M+H)⁺。

【 0766 】

(実施例 280)

([2 - (4 - クロロフェノキシメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I d - 13) :

MS 371.3 (M+H)⁺。

【 0767 】

(実施例 281)

([2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 18) :

MS 348.1 (M+H)⁺。

【 0768 】

(実施例 282)

([2 - (2 , 6 - ジクロロベンジル) - 5 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン (I I I d - 19) :

白色固体 ;

【 0769 】

【 化 280 】

¹H NMR (DMSO) □ 8.50 (1H, s), 7.70 (1H,

d), 7.3-7.1 (3H, m), 5.25 (1H, s), 4.10 (1H, s), 2.30

(3H, s), 2.10 (3H, s), 1.80 (3H, s); MS 362.1 (M+H)⁺

。

【 0770 】

(実施例 283)

((1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - フェニル - シクロプロピル) キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I d - 16) :

【 0771 】

【 化 281 】

10

20

30

40

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 13.2(1H, s),
 12.0(1H, s), 8.76(1H, m), 8.10(1H, m), 7.85(2H, m),
 7.75(1H, m), 7.61(1H, m) 7.41(1H, m), 7.30(2H, m),
 7.20(2H, m), 7.12(2H, m), 2.35(2H, m), 1.60(1H, m),
 1.35(1H, m); MS: m/z, 378.1 MH⁺; HPLC R_t=3.21 min.

【 0 7 7 2 】

(実施例 2 8 4)

((7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - フェニル - シクロプロ
 ピル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I d - 1 7)) :

【 0 7 7 3 】

【 化 2 8 2 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 13.8(1H, s), 12.05(1H, s), 8.75(1H, m),
 8.10(1H, m), 7.85(2H, m), 7.60(1H, m), 7.35(3H, m)
 7.25-7.10(4H, m), 2.35(2H, m), 1.60(1H, m), 1.35(1H, m);

MS: m/z, 396.1 MH⁺; HPLC R_t=3.26分

10

20

【 0 7 7 4 】

(実施例 2 8 5)

((5 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - フェニルシクロプロ
 ピル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I d - 1 8)) :

【 0 7 7 5 】

【 化 2 8 3 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO)

13.3(1H, s), 12.0(1H, s), 8.75(1H, m), 8.10(1H, m),
 7.85(2H, m), 7.65(2H, m), 7.35(3H, m) 7.20(1H, m),
 7.10(2H, m) 2.40 (2H, m), 1.65(1H, m), 1.35(1H, m); MS:
 m/z, 396.1 MH⁺; HPLC R_t=3.26分 .

30

【 0 7 7 6 】

(実施例 2 8 6)

((5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - [2 - (2 - フェニル - シクロプロピ
 ル) - キナゾリン - 4 - イル] - アミン (I I d - 1 9)) :

【 0 7 7 7 】

【 化 2 8 4 】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO)

12.8 (1H, s), 11.90(1H, s), 8.80(1H, m), 8.10(1H, m),
 7.85(2H, m), 7.30-7.20(5H, m), 6.55 (1H, s) 2.80 (1H, m),
 2.55(1H, m), 2.35 (3H, s) 2.00(2H, m); MS: m/z, 342.1 MH⁺;
 HPLC R_t=3.13 min.

40

【 0 7 7 8 】

50

(生物学的試験)

プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性を、インビトロ、インビボまたは細胞株において、アッセイし得る。インビトロアッセイとしては、活性化されたプロテインキナーゼのリン酸化活性、またはATPase活性のどちらかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。インビトロアッセイの代替物は、プロテインキナーゼへ結合するためのインヒビターの能力を、定量化する。インヒビター結合を、結合する前にインヒビターを放射標識すること、インヒビター/プロテインキナーゼ複合体を単離すること、および結合した放射標識量を決定することによって、測定し得る。あるいは、新規インヒビターを、既知の放射性リガンドに結合するプロテインキナーゼとともにインキュベートするような競合実験を行うことによって、インヒビター結合を決定し得る。

10

【0779】

(生物学的試験実施例1)

(GSK-3の阻害のための K_i の決定)

標準的結合酵素系(Foxら、(1998)Protein Sci. 7、2249)を使用して、化合物を、GSK-3(AA 1-420)活性を阻害するためのそれらの能力について、スクリーニングした。反応を、100mM HEPES(pH 7.5)、10mM MgCl₂、25mM NaCl、300μM NADH、1mM DTTおよび1.5% DMSOを含む溶液中で、行った。このアッセイにおける最終基質濃度は、20μMのATP(Sigma Chemicals, St Louis, MO)および300μMのペプチド(HSSPHQS(PO₃H₂)EDEEE、American Peptide, Sunnyvale, CA)であった。反応を、30かつ20nM GSK-3で行った。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5mMのホスホエノールピルベート、300μMのNADH、30μg/mlのピルベートキナーゼおよび10μg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

20

【0780】

アッセイのストック緩衝溶液を、ATPおよび目的の試験化合物を除いて上記に列挙した全ての試薬を含むように、調製した。このアッセイストック緩衝溶液(175μl)を、0.002μM~30μMにわたる最終濃度で、5μlの目的の試験化合物を用いて、96ウェルのプレートにおいて10分間30でインキュベートした。代表的に、12点の滴定を、娘プレート(daughter plate)中で試験化合物のDMSOを用いて連続希釈物を調製することによって(10mMの化合物ストックから)、実施した。この反応を、20μlのATP(最終濃度20μM)を添加することによって、開始した。反応速度を、10分間かけて30で、Molecular Devices Spectramaxプレートリーダー(Sunnyvale, CA)を使用することで、得た。 K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

30

【0781】

GSK-3について、0.1μMよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-2、IIa-3、IIa-8、IIa-9、IIa-11、IIa-12、IIa-17、IIa-18、IIa-21~IIa-24、IIa-26、IIa-28、IIa-30~IIa-32、IIa-39、IIa-43、IIa-46、IIa-47、IIa-61、IIc-3、IIc-6、IIc-8、IIc-10~IIc-12、IIc-15、IIc-18、IIc-20~IIc-22、IIc-24、IIc-25、IIc-27、IIc-30~IIc-32、IIc-35~IIc-39、IIc-42、IIc-53、IIc-61、IIc-67、IIc-77、IIc-78、IIb-1、IIb-3、IIb-5、IIb-8、IID-1、IIIIa-2、IIIIa-3、IIIIa-6、IIIIa-17、IIIIa-18、IIIIa-24、IIIIa-27、IIIIc-2~IIIIc-5、IIIIc-9、IIIIc-11、IIIIc-12、IIIIc-15、IIIIc-18、IIIIc-19、IIIIc-21、IIIIc-24、IIIIb-1~IIIIb-6、IIIIb-8~IIIIb-10、IIIIb-13、IIIIb-14、IIIIId-20、IIIIId-21、IIId14およびIIId-19。

40

50

【0782】

GSK-3について0.1 μMと1.0 μMとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-1、IIa-4、IIa-5、IIa-7、IIa-14、IIa-15、IIa-20、IIa-29、IIa-34~IIa-36、IIa-38、IIa-41、IIa-42、IIa-48、IIa-54、IIa-55、IIa-62、IIa-63、IIa-66、IIa-69、IIa-78、IIc-1、IIc-2、IIc-4、IIc-5、IIc-7、IIc-9、IIc-13、IIc-14、IIc-16、IIc-17、IIc-19、IIc-23、IIc-26、IIc-28、IIc-29、IIc-33、IIc-34、IIc-40、IIc-41、IIc-43~IIc-45、IIc-47~IIc-52、IIc-54~IIc-57、IIc-59、IIc-63~IIc-66、IIc-72、IIc-75、IIc-76、IIc-79、IIc-6、IIb-7、IIb-9、IID-2、IID-5、IID-6、IIIIa-1、IIIIa-4、IIIIa-5、IIIIa-7、IIIIa-8、IIIIa-10、IIIIa-11、IIIIa-19、IIIIa-22、IIIIa-23、IIIIa-26、IIIIa-29、IIIIa-30、IIIIa-31、IIIIa-33、IIIIa-34、IIIIa-37、IIIIa-42、IIIIc-1、IIIIc-8、IIIIc-20、IIIIc-23、IIIIb-7、IIIIb-11、IIIIb-12、IIIIb-15、IIIIb-16、IID-16、IID-17およびIID-18。

【0783】

GSK-3について1.0 μMと7.0 μMとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示す：IIa-10、IIa-13、IIa-25、IIa-40、IIa-45、IIa-49、IIa-50~IIa-52、IIa-64、IIa-65、IIa-67、IIa-68、IIa-71、IIa-72、IIa-74、IIa-76、IIa-77、IIa-81、IIc-58、IIc-60、IIc-62、IIc-68~IIc-71、IIc-74、IID-3、IID-4、IIIIa-15、IIIIa-16、IIIIa-21、IIIIa-28、IIIIa-35、IIIIa-36、IIIIa-38、IIIIa-41、IIIIa-43、IIIIa-45、IIIIa-49、IIIIc-10、IIIIc-16、IIIIc-17およびIIIIc-22。

【0784】

(生物学的試験実施例2)

(AURORA-2の阻害についての K_i の決定)

標準的結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7, 2249)を使用して、化合物を、Aurora-2を阻害するためのそれらの能力について、以下の方法でスクリーニングした。

【0785】

本発明の化合物のDMSO溶液を、最終濃度が30 μMとなるように、0.1 M HEPES 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25 mM NaCl、2.5 mMのホスホエノールピルベート、300 mM NADH、30 mg/mlのピルベートキナーゼ、10 mg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼ、40 mMのATPおよび800 μMのペプチド(LRRASLG、American Peptide, Sunnyvale, CA)を含むアッセイストック緩衝液へ添加した。その得られた混合物を、30 で10分間、インキュベートした。反応を、10 μLのAurora-2ストック溶液を添加することによって開始し、このアッセイにおいて、70 nMの最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultramarckプレートリーダー(Hercules, CA)を使用して、30、5分間の読取時間をかけて、340 nmでの吸光度を測定することによって、得た。この K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

【0786】

Aurora-2について0.1 μMよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa-1~IIa-18、IIa-21~IIa-64、IIa-66、IIa-68、IIa-69、IIa-71~IIa-78、IIa-81、IIc-1~IIc

- 13、IIc - 15 ~ IIc - 44、IIc - 46 ~ IIc - 61、IIc - 63 ~ IIc - 65、IIc - 67 ~ IIc - 69、IIb - 1 ~ IIb - 9、IId - 1 ~ IId - 3、IIIIa - 1 ~ IIIIa - 8、IIIIa - 10 ~ IIIIa - 13、IIIIa - 15 ~ IIIIa - 32、IIIIa - 36 ~ IIIIa - 41、IIIIa - 44 ~ IIIIa - 49、IIIIc - 1 ~ IIIIc - 5、IIIIc - 12およびIIIIc - 15。

【0787】

Aurora - 2について0.1 μ Mと1.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa - 20、IIa - 65、IIa - 67、IIa - 70、IIa - 80、IIc - 14、IIc - 66、IId - 5、IId - 6、IIIIa - 14、IIIIa - 33 ~ IIIIa - 35、IIIIc - 9、IIIIc - 11、IIIIb - 1、IIIIb - 2、IIIIb - 7、IIIIb - 10 ~ IIIIb - 13、IIIIb - 15、IIIIb - 16およびIIII d - 20。

10

【0788】

Aurora - 2について1.0 μ Mと10.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa - 10、IIc - 71、IIc - 75、IIc - 76、IId - 4、IIIIa - 42、IIIIa - 43、IIIIc - 10、IIIIb - 3 - 6、IIIIb - 8、IIIIb - 9、およびIIIIb - 14。

【0789】

(生物学的試験実施例3)

(CDK - 2阻害アッセイ)

標準的結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7、2249)を使用して、化合物を、CDK - 2を阻害するためのそれらの能力について、以下の方法でスクリーニングした。

20

【0790】

本発明の化合物のDMSO溶液を、最終濃度が30 μ Mとなるように、0.1 M HEPES 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25 mM NaCl、2.5 mMのホスホエノールピルベート、300 mM NADH、30 mg/mlのピルベートキナーゼ、10 mg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼ、100 mMのATPおよび100 μ Mのペプチド(MAHHHRSPRKRKAKKK、American Peptide、Sunnyvale、CA)を含むアッセイストック緩衝液へ添加した。その結果の混合物を、30 で10分間、インキュベートした。

30

反応を、10 μ LのCDK - 2/Cyclin Aストック溶液を添加することによって開始し、このアッセイにおいて、25 nMの最終濃度を得た。反応速度を、BioRad Ultramarqueプレートリーダー(Hercules、CA)を使用して、30、5分間の読取時間をかけて、340 nmでの吸光度を測定することによって、得た。この K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定した。

【0791】

CDK - 2について1 μ Mよりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa - 14、IIa - 36、IIc - 15、IIc - 25、IIc - 27、IIc - 32、IIc - 53およびIIIIc - 4。

40

【0792】

CDK - 2について1.0 μ Mと20.0 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：IIa - 38、IIa - 40、IIa - 44、IIa - 52およびIIa - 54。

(生物学的試験実施例4)

(ERK阻害アッセイ)

分光学的結合酵素アッセイ(Foxら(1998)Protein Sci 7、2249)によって、化合物を、ERK2の阻害についてアッセイした。本アッセイにおいて、一定濃度の活性化ERK2(10 nM)を、10 mM MgCl₂、2.5 mMのホスホエノールピルベート、200 μ M NADH、150 μ g/mlのピルベートキナーゼ、

50

50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の乳酸デヒドロゲナーゼおよび 200 μM のエルクチド (erk tide) ペプチドを含む 0.1 M HEPES 緩衝液 (pH 7.5) 中で、DMSO 中の種々の濃度の化合物 (2.5%) とともに、10 分間、30 でインキュベートした。反応を、65 μM の ATP を添加することによって、開始した。340 nM での吸光度の減少速度を測定した。この IC_{50} を、インヒビター濃度の関数として、速度データから計算した。

【0793】

ERK-2 について 1 μM よりも少ない K_i 値を有する化合物を、以下に示した：I I c - 15、I I c - 27、I I c - 32、I I c - 53 および I I I c - 4。

ERK-2 について 1.0 μM と 20.0 μM との間の K_i 値を示す化合物を、以下に示した：I I c - 18、I I c - 25 および I I a - 36。 10

【0794】

(生物学的試験実施例 5)

(AKT 阻害アッセイ)

標準的結合酵素系 (Foxら、(1998) Protein Sci., 7, 2249) を使用して、化合物を、AKT を阻害するためのそれらの能力について、スクリーニングした。アッセイを、100 mM HEPES 7.5、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1 mM DTT および 1.5% DMSO の混合中で、実施した。このアッセイにおける最終基質濃度は、170 μM の ATP (Sigma Chemicals) および 200 μM のペプチド (RPR AATF, American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。アッセイを、30 および 45 nM の AKT で行った。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM のホスホエノールピルベート、300 μM の NADH、30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピルベートキナーゼおよび 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の乳酸デヒドロゲナーゼであった。 20

【0795】

アッセイのストック緩衝溶液を、ATK、DTT および目的の試験化合物を除いては、上記に列挙した全ての試薬を含むように、調製した。56 μl のストック緩衝溶液を、384 ウェルのプレート中に配置し、続いて、試験化合物を含む 2 mM の DMSO ストック (最終化合物濃度 30 μM) を 1 μl 添加した。このプレートを、約 10 分間、30 で予めインキュベートし、そして、反応を、10 μl の酵素 (最終濃度 45 μM) および 1 mM DTT を添加することによって開始した。反応速度を、BioRad Ultramarck プレートリーダー (Hercules, CA) を使用して、30、5 分間の読み込み時間をかけて、得た。試験化合物を含まないアッセイ混合物および DMSO を含む標準的ウェルに対して 50% よりも大きい阻害を示す化合物を、 IC_{50} 値を決定するために、滴定した。 30

【0796】

AKT-3 について 1.0 μM と 20.0 μM との間の K_i 値を示す化合物を、以下に示した：I I c - 18、I I c - 22、I I c - 25、I I c - 27、I I c - 31、I I c - 32、I I c - 37、I I c - 39、I I c - 42 および I I c - 53。

【0797】

(生物学的実験実施例 6)

(SRC 阻害アッセイ)

化合物を、放射能に基づくアッセイか、または分光学的アッセイのいずれかを使用して、ヒト Src キナーゼのインヒビターとして、評価した。

(Src 阻害アッセイ A: 放射活性に基づくアッセイ)

この化合物を、バキュロウイルス細胞で発現され、そして精製された全長組換えヒト Src キナーゼ (Upstate Biotechnology、カタログ番号 14-117 製) のインヒビターとして、アッセイした。Src キナーゼ活性を、組成物のランダムポリ Glu-Tyr ポリマー基質 ((Glu: Tyr = 4:1 (Sigma、カタログ番号 P-0275)) のチロシンへの ATP から ^{33}P の取り込みに従うことによって、測定 40 50

した。アッセイ成分の最終濃度は、以下であった：0.05 M HEPES (pH 7.6)、10 mM MgCl₂、2 mM DTT、0.25 mg/ml BSA、10 μM ATP (1反応につき1~2 μCi ³³P-ATP)、5 mg/ml ポリGlu-Tyr、および1~2単位の組換えヒトSrcキナーゼ。典型的なアッセイにおいて、ATPを除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルにアリコートした。DMSO中に溶解したインヒビターをウェルに添加し、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、³³P-ATPとの反応を開始する前に、10分間、30℃にてインキュベートした。反応の20分後、反応物を、20 mM Na₃PO₄を含む150 μlの10%トリクロ酢酸(TCA)を用いてクエンチした。次いで、クエンチしたサンプルを、フィルタープレート減圧マニフォールド(manifold)上に組み込まれた96ウェルのフィルタープレート(Whatman、UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter、カタログ番号7700-3310)へ移した。フィルタープレートを、20 mM Na₃PO₄を含む10% TCAを用いて4回洗浄し、次いで、メタノールを用いて4回洗浄した。次いで、200 μlのシンチレーション流動体を、各ウェルに添加した。このプレートを密封し、そして、フィルターに会合する放射能の量を、TopCountシンチレーションカウンター上で、定量した。組み込まれた放射能を、インヒビター濃度の関数として、プロットした。このデータを、競合阻害剤速度論モデルに適合させ、そして、この化合物についてのK_iを得た。

10

(Src阻害アッセイB：分光学的アッセイ)

ポリGlu-Tyr基質のヒト組換えSrcキナーゼ触媒リン酸化によってATPから生成されたADPを、結合酵素アッセイ(Foxら、(1998) Protein Sci. 7、2249)を使用して、定量した。このアッセイにおいて、NADHの1分子を、キナーゼ反応において生成された各分子のADPに対して、NADへ酸化される。NADHの消失は、340 nmで簡単に理解され得る。

20

【0798】

アッセイ成分の最終濃度は、以下であった：0.025 M HEPES (pH 7.6)、10 mM MgCl₂、2 mM DTT、0.25 mg/ml ポリGlu-Tyr、および25 nMの組換えヒトSrcキナーゼ。この結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mMのホスホエノールピルベート、200 μMのNADH、30 μg/mlのピルベートキナーゼおよび10 μg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

30

【0799】

典型的なアッセイにおいて、ATPを除く全反応成分を、予め混合し、そして、アッセイプレートウェルへアリコートした。DMSO中に溶解したインヒビターをこれらのウェルに添加し、2.5%の最終DMSO濃度を得た。このアッセイプレートを、100 μMのATPとの反応を開始する前に、10分間、30℃にてインキュベートした。340 nmでの吸光度の経時変化、反応速度を、分子デバイスプレートリーダー上で測定した。インヒビター濃度の関数としての速度データを、競合阻害速度論モデルに適合させ、そして、この化合物についてのK_iを得た。

【0800】

Srcに対して100 nMよりも少ないK_i値を有する化合物を、以下に示した：IIa-8、IIa-21、IIa-23、IIa-24、IIa-27、IIa-28、IIa-30~IIa-33、IIb-1、IIb-4、IIb5、IIc-3、IIc-8、IIc-10、IIc-13、IIc-15、IIc-18、IIc-19、IIc-21~IIc-24、IIc-31~IIc-35、IIc-37~IIc-39、IIc-41~IIc-44、IIc-51、IId-1、IId-2、IIIIa-1、IIIIa-6~IIIIa-8、IIIIa-26~IIIIa-30およびIIIIc-1~IIIIc-5。

40

【0801】

Srcについて100 nMと1 μMとの間のK_i値を有する化合物を、以下に示した：IIa-1、IIa-2、IIa-7、IIa-9、IIa-12、IIa-14、IIa

50

- 22、IIa - 25、IIa - 26、IIa - 29、IIa - 34 ~ IIa - 42、IIa - 46、IIa - 47、IIa - 49 ~ IIa - 52、IIa - 56、IIa - 57、IIa - 59、IIa - 61、IIa - 62、IIa - 66、IIa - 67、IIa - 69、IIa - 72、IIa - 73、IIa - 75、IIb - 6、IIb - 8、IIc - 4 ~ IIc - 7、IIc - 9、IIc - 11、IIc - 12、IIc - 14、IIc - 16、IIc - 17、IIc - 20、IIc - 25 ~ IIc - 30、IIc - 36、IIc - 40、IIc - 46 ~ IIc - 50、IIc - 52 ~ IIc - 61、IIc - 63 ~ IIc - 65、IIc - 67、IIc - 69、IId - 3、IIIIa - 2 ~ IIIIa - 5、IIIIa - 11、IIIIa - 14 ~ IIIIa - 18、IIIIa - 22 ~ IIIIa - 24、IIIIa - 31、IIIIa - 33、IIIIa - 35、IIIIa - 38 ~ IIIIa - 43およびIIIIa - 47。 10

【0802】

SRCについて1 μ Mと6 μ Mとの間の K_i 値を有する化合物を、以下に示した：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、IIb - 3、IIb - 9、IIc - 1、IIc - 2、IIc - 66、IIc - 68、IIIIa - 13、IIIIa - 21、IIIIa - 25、IIIIa - 34、IIIIa - 36、IIIIa - 37およびIIIIa - 44。 20

本発明者らは、本発明の多数の実施形態を示したが、本発明者らの基礎的な構成が、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために、改変され得ることは、明白である。ゆえに、本発明の範囲は、実施例の方法によって示される特定の実施形態よりもむしろ、添付の請求項によって定義されるということは、理解される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
29 August 2002 (29.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/066461 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/12, A61P 35/00, A61K 31/4155, 31/4427, 31/4709, C07D 417/14, 409/14, 401/14 (74) Agents: SILVERMAN, Ian et al.; Vertex Pharmaceuticals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/49139

(22) International Filing Date: 19 December 2001 (19.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/257,887 21 December 2000 (21.12.2000) US
60/286,949 27 April 2001 (27.04.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; Patent Department, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BEBBINGTON, David [GB/GB]; 6 Linden Close, Newbury, Berkshire RG61 4JQA (GB); CHARRIER, Jean-Damien [FR/GB]; Vertex Pharmaceuticals Inc., Cottage Wing, Station Road, Southam, Bishops Itchington, Oxfordshire CV47 2QB (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

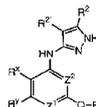
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR); OAPI patent (BF, BI, CH, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



(IV)

(57) Abstract: This invention describes novel pyrazole compounds of formula (IV); wherein Z¹ or Z² is nitrogen, Q is -S-, -O-, -N(R¹)-, -C(R²)₂-, 1,2-cyclopropanediyl, 1,2-cyclobutanediyl, or 1,3-cyclobutanediyl, and R¹ is T-Ring D; wherein Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl; R² and R³ are independently selected from T-, R³ or L-Z-R³, or R² and R³ are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 heteroatoms; and R⁴ and R⁵ are as described in the specification. The compounds are useful as protein kinase inhibitors, especially as inhibitors of Aurora-2 and GSK-3, for treating diseases such as cancer, diabetes and Alzheimer's disease.

WO 02/066461 A1

WO 02/066461

PCT/US01/49139

PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORSCROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to US Provisional Patent Application 60/257,887 filed December 21, 2000 and US Provisional Patent Application 60/286,949 filed April 27, 2001, the contents of which are incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is in the field of medicinal chemistry and relates to compounds that are protein kinase inhibitors, compositions containing such compounds and methods of use. More particularly, this invention relates to compounds that are inhibitors of Aurora-2 protein kinase. The invention also relates to methods of treating diseases associated with protein kinases, especially diseases associated with Aurora-2, such as cancer.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

The search for new therapeutic agents has been greatly aided in recent years by better understanding of the structure of enzymes and other biomolecules associated with target diseases. One important class of enzymes that has been the subject of extensive study is the protein kinases.

Protein kinases mediate intracellular signal transduction. They do this by effecting a phosphoryl transfer from a nucleoside triphosphate to a protein acceptor that is involved in a signaling pathway. There are a number of kinases and pathways through which

20

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-2-

extracellular and other stimuli cause a variety of cellular responses to occur inside the cell. Examples of such stimuli include environmental and chemical stress signals (e.g. osmotic shock, heat shock, ultraviolet radiation, bacterial endotoxin, H₂O₂), cytokines (e.g. interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor α (TNF- α)), and growth factors (e.g. granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF), and fibroblast growth factor (FGF)). An extracellular stimulus may effect one or more cellular responses related to cell growth, migration, differentiation, secretion of hormones, activation of transcription factors, muscle contraction, glucose metabolism, control of protein synthesis and regulation of cell cycle.

Many diseases are associated with abnormal cellular responses triggered by protein kinase-mediated events. These diseases include autoimmune diseases, inflammatory diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, allergies and asthma, Alzheimer's disease or hormone-related diseases. Accordingly, there has been a substantial effort in medicinal chemistry to find protein kinase inhibitors that are effective as therapeutic agents.

Aurora-2 is a serine/threonine protein kinase that has been implicated in human cancer, such as colon, breast and other solid tumors. This kinase is believed to be involved in protein phosphorylation events that regulate the cell cycle. Specifically, Aurora-2 may play a role in controlling the accurate segregation of chromosomes during mitosis. Misregulation of the cell cycle can lead to cellular proliferation and other abnormalities. In human colon cancer tissue, the aurora-2 protein has been found to be overexpressed. See

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-3-

Bischoff et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 3052-3065; Schumacher et al., *J. Cell Biol.*, 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 13766-13771.

Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) is a

5 serine/threonine protein kinase comprised of α and β isoforms that are each encoded by distinct genes [Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)]. GSK-3 has been implicated in various diseases including
10 diabetes, Alzheimer's disease, CNS disorders such as manic depressive disorder and neurodegenerative diseases, and cardiomyocyte hypertrophy [WO 99/65897; WO 00/38675; and Haq et al., *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117]. These diseases may be caused by, or result in, the abnormal
15 operation of certain cell signaling pathways in which GSK-3 plays a role. GSK-3 has been found to phosphorylate and modulate the activity of a number of regulatory proteins. These proteins include glycogen synthase which is the rate limiting enzyme necessary for
20 glycogen synthesis, the microtubule associated protein Tau, the gene transcription factor β -catenin, the translation initiation factor eIF2B, as well as ATP citrate lyase, axin, heat shock factor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, and CEPBA. These diverse protein targets
25 implicate GSK-3 in many aspects of cellular metabolism, proliferation, differentiation and development.

In a GSK-3 mediated pathway that is relevant for the treatment of type II diabetes, insulin-induced signaling leads to cellular glucose uptake and glycogen
30 synthesis. Along this pathway, GSK-3 is a negative regulator of the insulin-induced signal. Normally, the presence of insulin causes inhibition of GSK-3 mediated

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-4-

phosphorylation and deactivation of glycogen synthase. The inhibition of GSK-3 leads to increased glycogen synthesis and glucose uptake [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)].

However, in a diabetic patient where the insulin response is impaired, glycogen synthesis and glucose uptake fail to increase despite the presence of relatively high blood levels of insulin. This leads to abnormally high blood levels of glucose with acute and long term effects that may ultimately result in cardiovascular disease, renal failure and blindness. In such patients, the normal insulin-induced inhibition of GSK-3 fails to occur. It has also been reported that in patients with type II diabetes, GSK-3 is overexpressed [WO 00/38675]. Therapeutic inhibitors of GSK-3 therefore are considered to be useful for treating diabetic patients suffering from an impaired response to insulin.

GSK-3 activity has also been associated with Alzheimer's disease. This disease is characterized by the well-known β -amyloid peptide and the formation of intracellular neurofibrillary tangles. The neurofibrillary tangles contain hyperphosphorylated Tau protein where Tau is phosphorylated on abnormal sites. GSK-3 has been shown to phosphorylate these abnormal sites in cell and animal models. Furthermore, inhibition of GSK-3 has been shown to prevent hyperphosphorylation of Tau in cells [Lovestone et al., *Current Biology* 4, 1077-86 (1994); Brownlees et al., *Neuroreport* 8, 3251-55 (1997)]. Therefore, it is believed that GSK-3 activity may promote generation of the neurofibrillary tangles and the progression of Alzheimer's disease.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-5-

Another substrate of GSK-3 is β -catenin which is degraded after phosphorylation by GSK-3. Reduced levels of β -catenin have been reported in schizophrenic patients and have also been associated with other diseases related to increase in neuronal cell death [Zhong et al., *Nature*, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., *PNAS*, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., *J. Neuropathol. Exp*, 56, 70-78 (1997)].

As a result of the biological importance of GSK-3, there is current interest in therapeutically effective GSK-3 inhibitors. Small molecules that inhibit GSK-3 have recently been reported [WO 99/65897 (Chiron) and WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

For many of the aforementioned diseases associated with abnormal GSK-3 activity, other protein kinases have also been targeted for treating the same diseases. However, the various protein kinases often act through different biological pathways. For example, certain quinazoline derivatives have been reported recently as inhibitors of p38 kinase (WO 00/12497 to Scios). The compounds are reported to be useful for treating conditions characterized by enhanced p38- α activity and/or enhanced TGF- β activity. While p38 activity has been implicated in a wide variety of diseases, including diabetes, p38 kinase is not reported to be a constituent of an insulin signaling pathway that regulates glycogen synthesis or glucose uptake. Therefore, unlike GSK-3, p38 inhibition would not be expected to enhance glycogen synthesis and/or glucose uptake.

There is a continued need to find new therapeutic agents to treat human diseases. The protein

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-6-

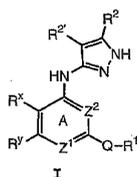
kinases Aurora-2 and GSK-3 are especially attractive targets for the discovery of new therapeutics due to their important roles in cancer and diabetes, respectively.

5

DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been found that compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof are effective as protein kinase inhibitors, particularly as inhibitors of Aurora-2. These compounds have the general formula I:

10



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

- 15 Z^1 is nitrogen or C- R^3 and Z^2 is nitrogen or CH, wherein at least one of Z^1 and Z^2 is nitrogen;
- 20 R^x and R^y are independently selected from T- R^3 or L-Z- R^3 , or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-7-

- nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;
- Q is selected from $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(R^6)_2-$, 1,2-cyclopropanediyl, 1,2-cyclobutanediyl, or 1,3-cyclobutanediyl;
- 5 R^4 is T-(Ring D);
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or
- 10 heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, $T-R^5$, or $V-Z-R^5$, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently
- 15 substituted by $-R^4$;
- T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain, wherein when Q is $-C(R^6)_2-$, a methylene unit of said C_{1-4} alkylidene chain is optionally replaced by $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO_2-$,
- 20 $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$, or $-NHCO_2-$;
- Z is a C_{1-4} alkylidene chain;
- L is $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$,
- 25 $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, or $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;
- 30 R^2 and $R^{2'}$ are independently selected from $-R$, $-T-W-R^6$, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-8-

- selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring
- 5 nitrogen of said ring formed by R^2 and $R^{2'}$ is independently substituted by R^4 ;
- R^3 is selected from -R, -halo, -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,
- 10 -N(R⁷)CO₂(C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁷)₂;
- each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆
- 15 aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R^4 is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
- 20 or -SO₂R⁷;
- each R^5 is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
- 25 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -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)-,
- 30 -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)-,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-9-

$-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;

W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,

5 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;

each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 10 optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom may be taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;

each $\text{R}^{6'}$ is independently selected from hydrogen or a C_{1-4}
 15 aliphatic group, or two $\text{R}^{6'}$ on the same carbon atom are
 taken together to form a 3-6 membered carbocyclic ring;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the
 20 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 heteroaryl ring; and

R^8 is selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally
 25 substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$.

As used herein, the following definitions shall
 apply unless otherwise indicated. The phrase "optionally
 30 substituted" is used interchangeably with the phrase
 "substituted or unsubstituted" or with the term
 "(un)substituted." Unless otherwise indicated, an
 optionally substituted group may have a substituent at

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-10-

each substitutable position of the group, and each substitution is independent of the other.

The term "aliphatic" as used herein means straight-chain, branched or cyclic C₁-C₁₂ hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation but which are not aromatic. For example, suitable aliphatic groups include substituted or unsubstituted linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof such as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)alkenyl. The terms "alkyl", "alkoxy", "hydroxyalkyl", "alkoxyalkyl", and "alkoxycarbonyl", used alone or as part of a larger moiety includes both straight and branched chains containing one to twelve carbon atoms. The terms "alkenyl" and "alkynyl" used alone or as part of a larger moiety shall include both straight and branched chains containing two to twelve carbon atoms. The term "cycloalkyl" used alone or as part of a larger moiety shall include cyclic C₃-C₁₂ hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation, but which are not aromatic.

The terms "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" means alkyl, alkenyl or alkoxy, as the case may be, substituted with one or more halogen atoms. The term "halogen" means F, Cl, Br, or I.

The term "heteroatom" means nitrogen, oxygen, or sulfur and includes any oxidized form of nitrogen and sulfur, and the quaternized form of any basic nitrogen. Also the term "nitrogen" includes a substitutable nitrogen of a heterocyclic ring. As an example, in a saturated or partially unsaturated ring having 0-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, the

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-11-

nitrogen may be N (as in 3,4-dihydro-2H-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl) or NR^{*} (as in N-substituted pyrrolidinyl).

The terms "carbocycle", "carbocyclyl",

- 5 "carbocyclo", or "carbocyclic" as used herein means an aliphatic ring system having three to fourteen members. The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted.
- 10 The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" also include aliphatic rings that are fused to one or more aromatic or nonaromatic rings, such as in a decahydronaphthyl or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aliphatic ring.
- 15 The term "aryl" used alone or as part of a larger moiety as in "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refers to aromatic ring groups having five to fourteen members, such as phenyl, benzyl, phenethyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. The term "aryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "aryl" may be used interchangeably with the term "aryl ring". "Aryl" also includes fused polycyclic aromatic ring systems in which an aromatic ring is fused to one or more rings. Examples
- 25 include 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. Also included within the scope of the term "aryl", as it is used herein, is a group in which an aromatic ring is fused to one or more non-aromatic rings, such as in an indanyl, phenanthridinyl, or
- 30 tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring.
- The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" as used herein includes non-aromatic ring

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-12-

systems having five to fourteen members, preferably five to ten, in which one or more ring carbons, preferably one to four, are each replaced by a heteroatom such as N, O, or S. Examples of heterocyclic rings include 3-1H-benzimidazol-2-one, (1-substituted)-2-oxo-benzimidazol-3-yl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, [1,3]-dioxalanyl, [1,3]-dithiolanyl, [1,3]-dioxanyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 4-morpholinyl, 2-thiomorpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 4-thiazolidinyl, diazolonyl, N-substituted diazolonyl, 1-phthalimidinyl, benzoxanyl, benzopyrrolidinyl, benzopiperidinyl, benzoxolanyl, benzothiolanyl, and benzothianyl. Also included within the scope of the term "heterocyclyl" or "heterocyclic", as it is used herein, is a group in which a non-aromatic heteroatom-containing ring is fused to one or more aromatic or non-aromatic rings, such as in an indolinyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolinyl, where the radical or point of attachment is on the non-aromatic heteroatom-containing ring. The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted.

The term "heteroaryl", used alone or as part of a larger moiety as in "heteroaralkyl" or "heteroarylalkoxy", refers to heteroaromatic ring groups having five to fourteen members. Examples of heteroaryl rings include 2-furanyl, 3-furanyl, 3-furazanyl, N-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-13-

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, benzofuranyl, indolyl, quinoliny, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinolinyl, indazolyl, isoindolyl, acridinyl, or benzoisoxazolyl. Also included within the scope of the term "heteroaryl", as it is used herein, is a group in which a heteroatomic ring is fused to one or more aromatic or nonaromatic rings where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Examples include tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, and pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. The term "heteroaryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "heteroaryl" may be used interchangeably with the term "heteroaryl ring" or the term "heteroaromatic".

An aryl (including aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including heteroaralkyl and heteroarylalkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl group include a halogen, -R^o, -OR^o, -SR^o, 1,2-methylene-dioxy, 1,2-ethylenedioxy, protected OH (such as acyloxy), phenyl (Ph), substituted Ph, -O(Ph), substituted -O(Ph), -CH₂(Ph), substituted -CH₂(Ph), -CH₂CH₂(Ph), substituted -CH₂CH₂(Ph), -NO₂, -CN, -N(R^o)₂, -NR^oC(O)R^o, -NR^oC(O)N(R^o)₂,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-14-

$-\text{NR}^{\circ}\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$, $-\text{NR}^{\circ}\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$, $-\text{NR}^{\circ}\text{NR}^{\circ}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$, $-\text{NR}^{\circ}\text{NR}^{\circ}\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\circ}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\circ}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\circ}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\circ}$, $-\text{NR}^{\circ}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$,
 $-\text{NR}^{\circ}\text{SO}_2\text{R}^{\circ}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^{\circ})_2$, $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$,
5 $-(\text{CH}_2)_y\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{V}-\text{R}^{\circ})(\text{R}^{\circ})$; wherein each R° is independently
selected from hydrogen, a substituted or unsubstituted
aliphatic group, an unsubstituted heteroaryl or
heterocyclic ring, phenyl (Ph), substituted Ph, $-\text{O}(\text{Ph})$,
substituted $-\text{O}(\text{Ph})$, $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, or substituted $-\text{CH}_2(\text{Ph})$; y
10 is 0-6; and V is a linker group. Examples of
substituents on the aliphatic group or the phenyl ring of
 R° include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl,
halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,
alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy,
15 nitro, cyano, carboxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl,
hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

An aliphatic group or a non-aromatic
heterocyclic ring may contain one or more substituents.
Examples of suitable substituents on the saturated carbon
20 of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic
ring include those listed above for the unsaturated
carbon of an aryl or heteroaryl group and the following:
 $=\text{O}$, $-\text{S}$, $-\text{NNHR}^{\circ}$, $-\text{NN}(\text{R}^{\circ})_2$, $=\text{N}-$, $-\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^{\circ}$, $-\text{NNHCO}_2(\text{alkyl})$,
 $-\text{NNHSO}_2(\text{alkyl})$, or $-\text{NR}^{\circ}$, where each R° is independently
25 selected from hydrogen, an unsubstituted aliphatic group
or a substituted aliphatic group. Examples of
substituents on the aliphatic group include amino,
alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl,
alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,
30 alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy,
nitro, cyano, carboxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl,
hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-15-

Suitable substituents on the nitrogen of a non-aromatic heterocyclic ring include $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$, and $-NR^+SO_2R^+$; wherein each R^+ is independently selected from hydrogen, an aliphatic group, a substituted aliphatic group, phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $CH_2(Ph)$, substituted $CH_2(Ph)$, or an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring. Examples of substituents on the aliphatic group or the phenyl ring include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

The term "linker group" or "linker" means an organic moiety that connects two parts of a compound. Linkers are typically comprised of an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as $-NH-$, $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, or a chain of atoms, such as an alkylidene chain. The molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200, preferably in the range of 14 to 96 with a length of up to about six atoms. Examples of linkers include a saturated or unsaturated C_{1-6} alkylidene chain which is optionally substituted, and wherein one or two saturated carbons of the chain are optionally replaced by $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CONH-$, $-CONHNH-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-NHCO_2-$, $-O-$, $-NHCONH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHNH-$, $-NHCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-$, $-SO_2NH-$, or $-NHSO_2-$.

The term "alkylidene chain" refers to an optionally substituted, straight or branched carbon chain that may be fully saturated or have one or more units of

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-16-

unsaturation. The optional substituents are as described above for an aliphatic group.

A combination of substituents or variables is permissible only if such a combination results in a stable or chemically feasible compound. A stable compound or chemically feasible compound is one in which the chemical structure is not substantially altered when kept at a temperature of 40 °C or less, in the absence of moisture or other chemically reactive conditions, for at least a week.

Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include all stereochemical forms of the structure; i.e., the R and S configurations for each asymmetric center. Therefore, single stereochemical isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structures except for the replacement of a hydrogen by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon by a ¹³C- or ¹⁴C-enriched carbon are within the scope of this invention.

Compounds of formula I or salts thereof may be formulated into compositions. In a preferred embodiment, the composition is a pharmaceutical composition. In one embodiment, the composition comprises an amount of the protein kinase inhibitor effective to inhibit a protein kinase, particularly Aurora-2, in a biological sample or in a patient. Compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof, which comprise an amount of the protein kinase inhibitor effective to treat

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-17-

or prevent an Aurora-2-mediated condition and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle, may be formulated for administration to a patient.

5 Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a
10 compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

The term "Aurora-2-mediated disease" or "Aurora-2-mediated condition", as used herein, means any disease or other deleterious condition in which Aurora is
15 known to play a role. The terms "Aurora-2-mediated disease" or "Aurora-2-mediated condition" also mean those diseases or conditions that are alleviated by treatment with an Aurora-2 inhibitor. Such conditions include, without limitation, colon, breast, stomach, and ovarian
20 cancer.

Another aspect of the invention relates to inhibiting Aurora-2 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 inhibitor of formula I, or a
25 composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said
30 compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-18-

administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

5 The terms "GSK-3-mediated disease" or "GSK-3-mediated condition", as used herein, mean any disease or other deleterious condition or state in which GSK-3 is known to play a role. Such diseases or conditions include, without limitation, diabetes, Alzheimer's disease, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, AIDS-associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), 10 multiple sclerosis (MS), schizophrenia, cardiomyocyte hypertrophy, reperfusion/ischemia, and baldness.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering 15 blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another 20 method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for 25 treating schizophrenia.

Another aspect of the invention relates to inhibiting GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with a GSK-3 inhibitor of formula I.

30 Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-19-

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a CDK-2-mediated disease with a CDK-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

The terms "CDK-2-mediated disease" or "CDK-2-mediated condition", as used herein, mean any disease or other deleterious condition in which CDK-2 is known to play a role. The terms "CDK-2-mediated disease" or "CDK-2-mediated condition" also mean those diseases or conditions that are alleviated by treatment with a CDK-2 inhibitor. Such conditions include, without limitation, cancer, Alzheimer's disease, restenosis, angiogenesis, glomerulonephritis, cytomegalovirus, HIV, herpes, psoriasis, atherosclerosis, alopecia, and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis. See Fischer, P.M. and Lane, D.P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. and Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D.W. and Garrett, M.D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000).

Another aspect of the invention relates to inhibiting CDK-2 activity in a biological sample or a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an ERK-2-mediated diseases with an ERK-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-20-

therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

The terms "ERK-mediated disease" or "ERK-mediated condition", as used herein mean any disease or other deleterious condition in which ERK is known to play a role. The terms "ERK-2-mediated disease" or "ERK-2-mediated condition" also mean those diseases or conditions that are alleviated by treatment with a ERK-2 inhibitor. Such conditions include, without limitation, cancer, stroke, diabetes, hepatomegaly, cardiovascular disease including cardiomegaly, Alzheimer's disease, cystic fibrosis, viral disease, autoimmune diseases, atherosclerosis, restenosis, psoriasis, allergic disorders including asthma, inflammation, neurological disorders and hormone-related diseases. The term "cancer" includes, but is not limited to the following cancers: breast, ovary, cervix, prostate, testis, genitourinary tract, esophagus, larynx, glioblastoma, neuroblastoma, stomach, skin, keratoacanthoma, lung, epidermoid carcinoma, large cell carcinoma, small cell carcinoma, lung adenocarcinoma, bone, colon, adenoma, pancreas, adenocarcinoma, thyroid, follicular carcinoma, undifferentiated carcinoma, papillary carcinoma, seminoma, melanoma, sarcoma, bladder carcinoma, liver carcinoma and biliary passages, kidney carcinoma, myeloid disorders, lymphoid disorders, Hodgkin's, hairy cells, buccal cavity and pharynx (oral), lip, tongue, mouth, pharynx, small intestine, colon-rectum, large intestine, rectum, brain and central nervous system, and leukemia. ERK-2 protein kinase and its implication in various diseases has been described [Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-21-

al., 1995, *J. Biol. Chem.* **270**, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* **78**, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* **16**, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **210**, 162; Moodie et al., 1993, *Science* **260**, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* **57**, 628; Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* **99**, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **16**, 589].

10 Another aspect of the invention relates to inhibiting ERK-2 activity in a biological sample or a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

15 Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an AKT-mediated diseases with an AKT inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula
20 I or a pharmaceutical composition thereof.

The terms "AKT-mediated disease" or "AKT-mediated condition", as used herein, mean any disease or other deleterious condition in which AKT is known to play a role. The terms "AKT-mediated disease" or "AKT-mediated condition" also mean those diseases or
25 conditions that are alleviated by treatment with a AKT inhibitor. AKT-mediated diseases or conditions include, but are not limited to, proliferative disorders, cancer, and neurodegenerative disorders. The association of AKT,
30 also known as protein kinase B, with various diseases has been described [Khawaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000].

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-22-

Another aspect of the invention relates to inhibiting AKT activity in a biological sample or a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a Src-mediated disease with a Src inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

The terms "Src-mediated disease" or "Src-mediated condition", as used herein mean any disease or other deleterious condition in which Src is known to play a role. The terms "Src-mediated disease" or "Src-mediated condition" also mean those diseases or conditions that are alleviated by treatment with a Src inhibitor. Such conditions include, without limitation, hypercalcemia, osteoporosis, osteoarthritis, cancer, symptomatic treatment of bone metastasis, and Paget's disease. Src protein kinase and its implication in various diseases has been described [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)].

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-23-

Another aspect of the invention relates to inhibiting Src activity in a biological sample or a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Lck-mediated diseases with an Lck inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

The terms "Lck-mediated disease" or "Lck-mediated condition", as used herein, mean any disease state or other deleterious condition in which Lck is known to play a role. The terms "Lck-mediated disease" or "Lck-mediated condition" also mean those diseases or conditions that are alleviated by treatment with an Lck inhibitor. Lck-mediated diseases or conditions include, but are not limited to, autoimmune diseases such as transplant rejection, allergies, rheumatoid arthritis, and leukemia. The association of Lck with various diseases has been described [Molina et al., Nature, 357, 161 (1992)].

Another aspect of the invention relates to inhibiting Lck activity in a biological sample or a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

The term "pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle" refers to a non-toxic carrier, adjuvant, or vehicle that may be administered to a patient, together with a compound of this invention, and

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-24-

which does not destroy the pharmacological activity thereof.

The term "patient" includes human and veterinary subjects.

5 The term "biological sample", as used herein, includes, without limitation, cell cultures or extracts thereof; preparations of an enzyme suitable for *in vitro* assay; biopsied material obtained from a mammal or extracts thereof; and blood, saliva, urine, feces, semen,
10 tears, or other body fluids or extracts thereof.

An amount effective to inhibit protein kinase, for example, Aurora-2 and GSK-3, is an amount that causes measurable inhibition of the kinase activity when compared to the activity of the enzyme in the absence of
15 an inhibitor. Any method may be used to determine inhibition, such as, for example, the Biological Testing Examples described below.

Pharmaceutically acceptable carriers that may be used in these pharmaceutical compositions are
20 generally known in the art. They include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of
25 saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based
30 substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-25-

The compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intraperitoneally or intravenously.

Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension. These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as carboxymethyl cellulose or similar dispersing agents which are commonly used in the formulation of pharmaceutically acceptable

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-26-

dosage forms including emulsions and suspensions. Other commonly used surfactants, such as Tweens, Spans and other emulsifying agents or bioavailability enhancers which are commonly used in the manufacture of

5 pharmaceutically acceptable solid, liquid, or other dosage forms may also be used for the purposes of formulation.

The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally

10 acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. In the case of tablets for oral use, carriers commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added.

15 For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried cornstarch. When aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or

20 coloring agents may also be added.

Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These can be prepared by mixing the agent with a suitable non-

25 irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially

30 when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-27-

tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation (see above) or in a suitable enema formulation. Topically-transdermal patches may also be used.

For topical applications, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

For ophthalmic use, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-28-

techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

In addition to the compounds of this invention, pharmaceutically acceptable derivatives or prodrugs of the compounds of this invention may also be employed in compositions to treat or prevent the above-identified diseases or disorders.

A "pharmaceutically acceptable derivative or prodrug" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing, either directly or indirectly, a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives or prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a patient (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

Pharmaceutically acceptable prodrugs of the compounds of this invention include, without limitation, the following derivatives of the present compounds: esters, amino acid esters, phosphate esters, metal salts sulfonate esters, carbamates, and amides.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-29-

pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acid salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, 5 camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, glycolate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, 10 lactate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, tosylate and 15 undecanoate. Other acids, such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

20 Salts derived from appropriate bases include alkali metal (e.g., sodium and potassium), alkaline earth metal (e.g., magnesium), ammonium and $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ salts. This invention also envisions the quaternization of any basic nitrogen-containing groups of the compounds 25 disclosed herein. Water or oil-soluble or dispersible products may be obtained by such quaternization.

The amount of the protein kinase inhibitor that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the patient 30 treated and the particular mode of administration. Preferably, the compositions should be formulated so that a dosage of between 0.01 - 100 mg/kg body weight/day of

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-30-

the inhibitor can be administered to a patient receiving these compositions.

It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, and the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated. The amount of the inhibitor will also depend upon the particular compound in the composition.

Depending upon the particular protein kinase-mediated condition to be treated or prevented, additional therapeutic agents, which are normally administered to treat or prevent that condition, may be administered together with the inhibitors of this invention. For example, in the treatment of cancer other chemotherapeutic agents or other anti-proliferative agents may be combined with the present compounds to treat cancer. These agents include, without limitation, adriamycin, dexamethasone, vincristine, cyclophosphamide, fluorouracil, topotecan, taxol, interferons, and platinum derivatives.

Other examples of agents the inhibitors of this invention may also be combined with include, without limitation, agents for treating diabetes such as insulin or insulin analogues, in injectable or inhalation form, glitazones, alpha glucosidase inhibitors, biguanides, insulin sensitizers, and sulfonyl ureas; anti-inflammatory agents such as corticosteroids, TNF blockers, IL-1 RA, azathioprine, cyclophosphamide, and sulfasalazine; immunomodulatory and immunosuppressive

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-31-

agents such as cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, interferons, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, and sulfasalazine; neurotrophic factors such as acetylcholinesterase inhibitors, MAO inhibitors, interferons, anti-convulsants, ion channel blockers, riluzole, and anti-Parkinsonian agents; agents for treating cardiovascular disease such as beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, nitrates, calcium channel blockers, and statins; agents for treating liver disease such as corticosteroids, cholestyramine, interferons, and anti-viral agents; agents for treating blood disorders such as corticosteroids, anti-leukemic agents, and growth factors; and agents for treating immunodeficiency disorders such as gamma globulin.

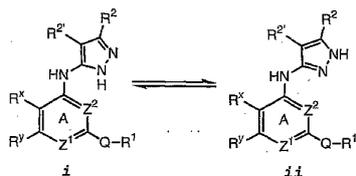
Those additional agents may be administered separately from the protein kinase inhibitor-containing composition, as part of a multiple dosage regimen. Alternatively, those agents may be part of a single dosage form, mixed together with the protein kinase inhibitor of this invention in a single composition.

Compounds of this invention may exist in alternative tautomeric forms, as in tautomers *i* and *ii* shown below. Unless otherwise indicated, the representation of either tautomer is meant to include the other.

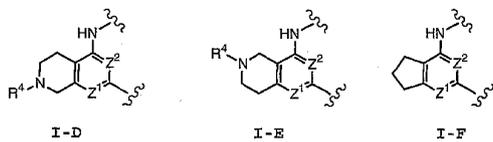
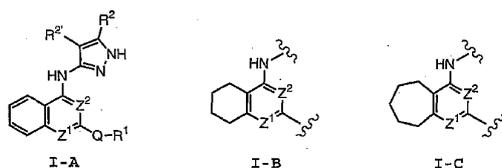
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-32-



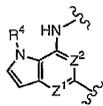
- R^x and R^y may be taken together to form a fused
- 5 ring, providing a bicyclic ring system containing Ring A. Preferred R^x/R^y rings include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. Examples of bicyclic systems containing
- 10 Ring A are shown below by compounds I-A through I-FF, wherein Z¹ is nitrogen or C(R⁸) and Z² is nitrogen or C(H).



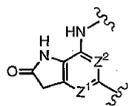
WO 02/066461

PCT/US01/49139

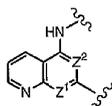
-33-



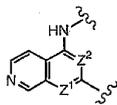
I-G



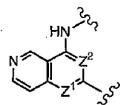
I-H



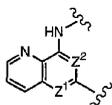
I-I



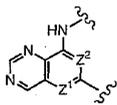
I-J



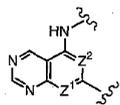
I-K



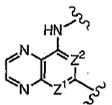
I-L



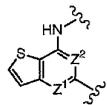
I-M



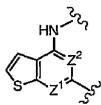
I-N



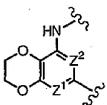
I-O



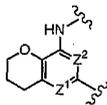
I-P



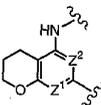
I-Q



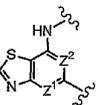
I-R



I-S



I-T

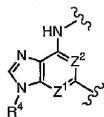


I-U

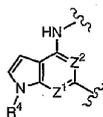
WO 02/066461

PCT/US01/49139

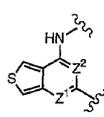
-34-



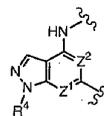
I-V



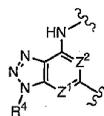
I-W



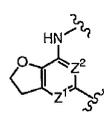
I-X



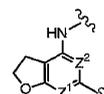
I-Y



I-Z



I-AA



I-BB

Preferred bicyclic Ring A systems include I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-I, I-J, I-K, I-P, I-Q, I-V, and I-U, more preferably I-A, I-B, I-D, I-E, I-J, I-P, 5 and I-V, and most preferably I-A, I-B, I-D, I-E and I-J.

In the monocyclic Ring A system, preferred R^x groups, when present, include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or isopropyl. Preferred R^y 10 groups, when present, include T-R³ or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene, L is -O-, -S-, -C(R⁶)₂O-, -CO- or -N(R⁴)-, and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR. Preferred R^y groups include 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl rings, such as 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, 15 piperidinyl, morpholinyl, or piperazinyl; C₁₋₆ aliphatic, such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-35-

t-butyl; alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino; alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl; alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino; alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy; acetamido; and optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

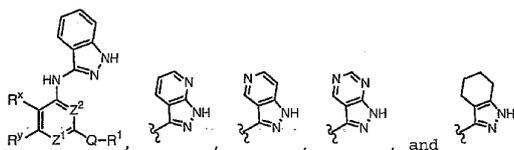
In the bicyclic Ring A system, the ring formed when R^x and R^y are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, wherein R and R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

R² and R^{2'} may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring, wherein said fused ring is optionally substituted. These are exemplified in the following formula I compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-36-



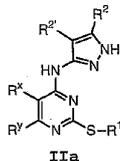
- Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring include one or more of the following: -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₃ alkyl, -C₁₋₃ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₃ alkyl), -CO₂(C₁₋₃ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₃ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₃ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₃ alkyl), -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₃ alkyl), wherein the (C₁₋₃ alkyl) is most preferably methyl.
- When the pyrazole ring system is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen, C₁₋₄ aliphatic, alkoxy carbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocyclyl)carbonyl. Examples of such preferred R² substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇), CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-tolyl), CONHCH₃, CO(morpholin-1-yl), CO(4-methylpiperazin-1-yl), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, and CO(piperidin-1-yl). A preferred R^{2'} group is hydrogen.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-37-

An embodiment that is particularly useful for treating Aurora-2-mediated diseases relates to compounds of formula IIa:



- or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein;
- 5 R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each
- 10 substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted
- 15 by R^4 ;
- R^1 is T-(Ring D);
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl,
- heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected
- 20 from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T- R^5 , or V-Z- R^5 , and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by $-R^4$;
- 25 T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-38-

Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

L is -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)-,

5 -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)-, or
-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

10 R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or
R² and R^{2'} are taken together with their intervening
atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or
partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
15 substitutable ring carbon of said fused ring formed by
R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo,
-CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring
nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is
independently substituted by R⁴;

20 R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic), -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, or
25 -OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted group selected from C₁₋₆
aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10
ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring

30 atoms;

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
-CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
or -SO₂R⁷;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-39-

- each R^5 is independently selected from -R, halo, -OR,
 -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
 -N(R⁴)CO₂ (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 5 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
 V is -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)-,
 10 -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)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
 15 W is -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)-,
 20 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 25 heterocyclyl or heteroaryl ring; and
- each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the
 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 30 heteroaryl ring.

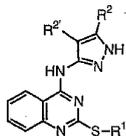
Preferred rings formed by R^x and R^y include a
 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially
 unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said

WO 02/066461

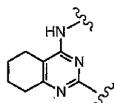
PCT/US01/49139

-40-

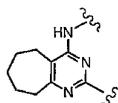
R^x/R^y ring is optionally substituted. This provides a bicyclic ring system containing a pyrimidine ring. Examples of preferred pyrimidine ring systems of formula IIa are shown below.



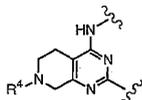
IIa-A



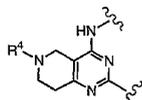
IIa-B



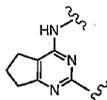
IIa-C



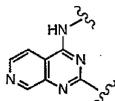
IIa-D



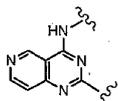
IIa-E



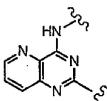
IIa-F



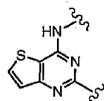
IIa-J



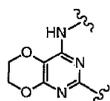
IIa-K



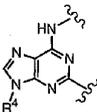
IIa-L



IIa-P



IIa-R

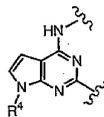


IIa-V

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-41-



IIa-W

More preferred pyrimidine ring systems of formula IIa include IIa-A, IIa-B, IIa-D, IIa-E, IIa-J, IIa-P, and IIa-V, most preferably IIa-A, IIa-B, IIa-D, IIa-E, and IIa-J.

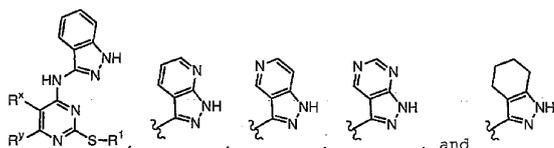
The ring formed when R^x and R^y are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₆-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, wherein R and R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

The R² and R^{2'} groups of formula IIa may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula IIa compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-42-



Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring of formula IIa include one or more of the following:

- halo, -N(R³)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 5 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl or ethyl.

- When the pyrazole ring system of formula IIa is
 10 monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, *i*-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl,
 15 methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When Ring D of formula IIa is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

- 20 When Ring D of formula IIa is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-43-

cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxazolinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula IIa, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, and -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHCOEt, -NHCO₂Et, -NHCO₂(n-propyl), -NHCO₂(isopropyl), -NHCO₂Et, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

Preferred formula IIa compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-44-

said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;

- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- 5 (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or an 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;
- (d) R^2 is -R or -T-W- R^6 and $R^{2'}$ is hydrogen; or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally
- 10 substituted benzo ring; and
- (e) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R^4)₂.

More preferred compounds of formula IIa have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 15 (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered monocyclic ring or an
- 20 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;
- (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered
- 25 heterocyclic ring; and
- (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-,
- 30 or -N(R^4)₂.

Even more preferred compounds of formula IIa have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

WO 02/066461

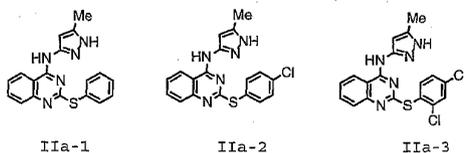
PCT/US01/49139

-45-

- (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring;
- (b) R^1 is T-Ring D, wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring;
- (c) R^2 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic and $R^{2'}$ is hydrogen;
- (d) R^3 is selected from -R, -OR, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Representative compounds of formula IIa are shown below in Table 1.

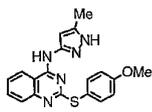
25 Table 1.



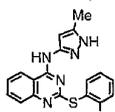
WO 02/066461

PCT/US01/49139

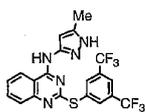
-46-



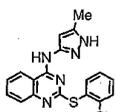
IIa-4



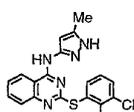
IIa-5



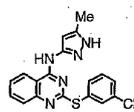
IIa-6



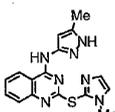
IIa-7



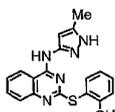
IIa-8



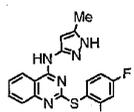
IIa-9



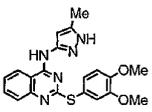
IIa-10



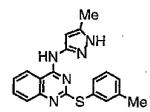
IIa-11



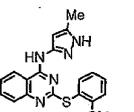
IIa-12



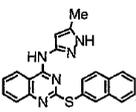
IIa-13



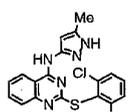
IIa-14



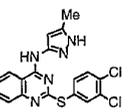
IIa-15



IIa-16



IIa-17

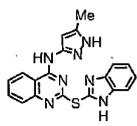


IIa-18

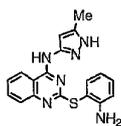
WO 02/066461

PCT/US01/49139

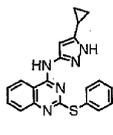
-47-



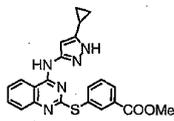
IIa-19



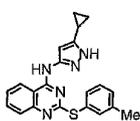
IIa-20



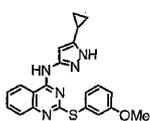
IIa-21



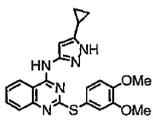
IIa-22



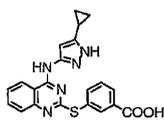
IIa-23



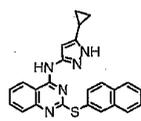
IIa-24



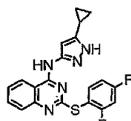
IIa-25



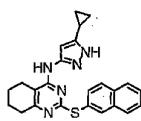
IIa-26



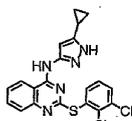
IIa-27



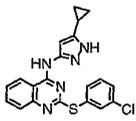
IIa-28



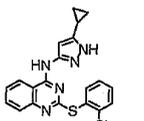
IIa-29



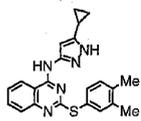
IIa-30



IIa-31



IIa-32

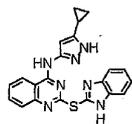


IIa-33

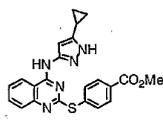
WO 02/066461

PCT/US01/49139

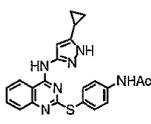
-48-



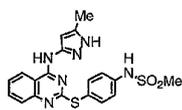
IIa-34



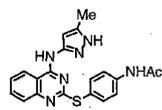
IIa-35



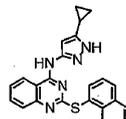
IIa-36



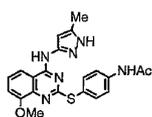
IIa-37



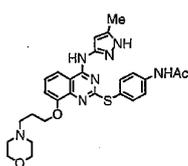
IIa-38



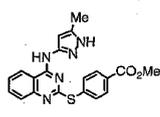
IIa-39



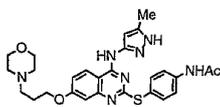
IIa-40



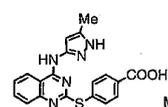
IIa-41



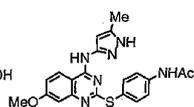
IIa-42



IIa-43



IIa-44

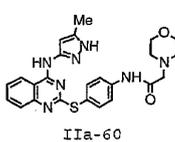
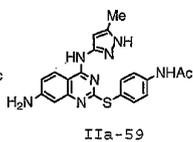
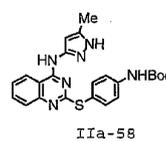
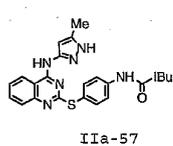
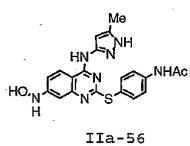
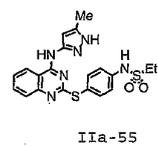
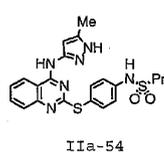
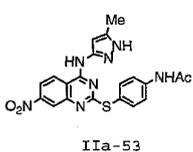
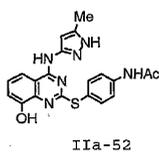
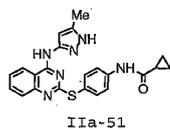
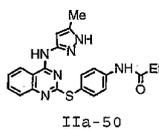
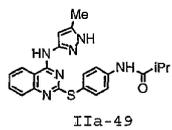
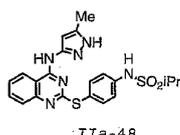
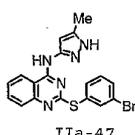


IIa-45

WO 02/066461

PCT/US01/49139

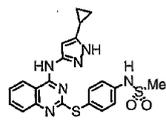
-49-



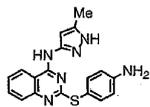
WO 02/066461

PCT/US01/49139

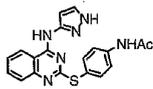
-50-



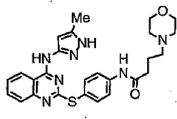
IIa-61



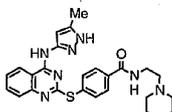
IIa-62



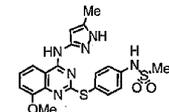
IIa-63



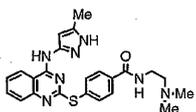
IIa-64



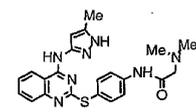
IIa-65



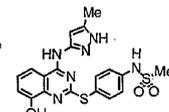
IIa-66



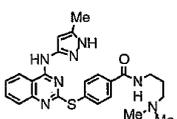
IIa-67



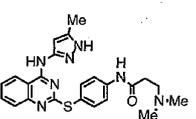
IIa-68



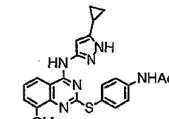
IIa-69



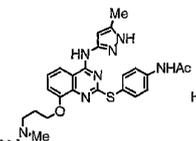
IIa-70



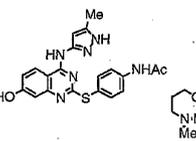
IIa-71



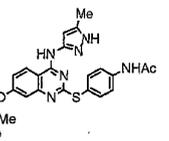
IIa-72



IIa-73



IIa-74

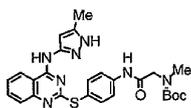


IIa-75

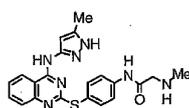
WO 02/066461

PCT/US01/49139

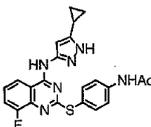
-51-



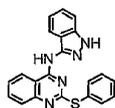
IIa-76



IIa-77



IIa-78



IIa-79

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIa and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a
10 compound of formula IIa or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a
15 compound of formula IIa or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises
20 administering to a patient in need of such a treatment a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-52-

therapeutically effective amount of a compound of formula IIa or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula IIa or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIa or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a CDK-2-mediated disease with a CDK-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIa or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of the invention relates to inhibiting CDK-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIa or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a Src-mediated disease with a Src inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-53-

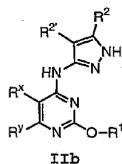
therapeutically effective amount of a compound of formula IIa or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of the invention relates to inhibiting Src activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIa or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2, GSK-3, CDK2, or Src activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2, GSK-3, CDK2, or Src inhibitor of formula IIa, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2, GSK-3, CDK2, or Src.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2, GSK-3, CDK2, or Src, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IIa, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IIb:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein; R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-54-

from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R³ and R^y is independently substituted by R⁴;

R⁴ is T-(Ring D);

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

L is -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-55-

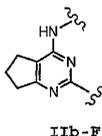
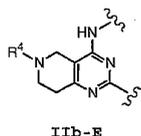
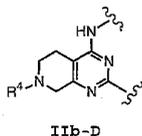
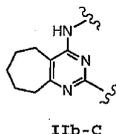
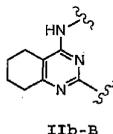
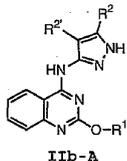
- CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by R⁴;
- R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R,
- 5 -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(C₁₋₆ aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁷)₂;
- 10 each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- 15 each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷;
- each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
- 20 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
- 25 -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)-,
- 30 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-56-

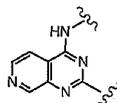
- C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- 5 each R⁶ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and
- 10 each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring.
- 15 Preferred rings formed by R^x and R^y include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This provides a bicyclic ring system containing a pyrimidine ring.
- 20 Examples of preferred pyrimidine ring systems of formula IIb are shown below.



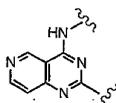
WO 02/066461

PCT/US01/49139

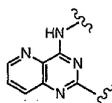
-57-



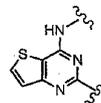
IIb-J



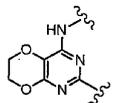
IIb-K



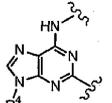
IIb-L



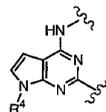
IIb-P



IIb-R



IIb-V



IIb-W

More preferred pyrimidine ring systems of formula IIb include IIb-A, IIb-B, IIb-D, IIb-E, IIb-J, IIb-P, and IIb-V, most preferably IIb-A, IIb-B, IIb-D, IIb-E, and IIb-J.

The ring formed when R^x and R^y are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, R and R⁴ are

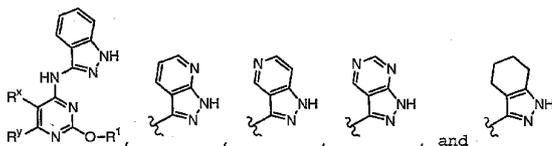
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-58-

as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

The R² and R³ groups of formula IIB may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula IIB compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring of formula IIB include one or more of the following: -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl or ethyl.

When the pyrazole ring system of formula IIB is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-59-

preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

- 5 When Ring D of formula IIb is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.
- When Ring D of formula IIb is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, 10 tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.
- 15 On Ring D of formula IIb, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, and 20 -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.
- More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHET, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, 25 -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NMe, 30 -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-60-

cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ aliphatic).

Preferred formula IIB compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected

5 from the group consisting of:

- (a) R^x and R^y are taken together with their
intervening atoms to form a fused, unsaturated
or partially unsaturated, 5-6 membered ring
having 0-2 heteroatoms selected from oxygen,
10 sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable
ring carbon of said fused ring formed by R^x and
 R^y is independently substituted by oxo, T-R^3 , or
 L-Z-R^3 , and each substitutable ring nitrogen of
said ring formed by R^x and R^y is independently
15 substituted by R^4 ;
- (b) R^1 is $\text{T}-(\text{Ring D})$, wherein T is a valence bond or
a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or an
8-10 membered bicyclic ring selected from an
20 aryl or heteroaryl ring;
- (d) R^2 is $-\text{R}$ or $-\text{T-W-R}^6$ and $\text{R}^{2'}$ is hydrogen; or R^2 and
 $\text{R}^{2'}$ are taken together to form an optionally
substituted benzo ring; and
- (e) R^3 is selected from $-\text{R}$, $-\text{halo}$, $-\text{OR}$, or $-\text{N}(\text{R}^4)_2$.

25 More preferred compounds of formula IIB have
one or more, and more preferably all, of the features
selected from the group consisting of:

- (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo,
pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto,
30 thieno, piperidino, or imidazo ring;
- (b) R^1 is $\text{T}-(\text{Ring D})$, wherein T is a valence bond and
Ring D is a 5-6 membered monocyclic ring or an

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-61-

8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;

- 5 (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- 10 (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or $-N(R^4)-$.

Even more preferred compounds of formula IIb have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 15 (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring;
- (b) R^1 is T-Ring D, wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring;
- 20 (c) R^2 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic and $R^{2'}$ is hydrogen;
- (d) R^3 is selected from -R, -OR, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- 25 (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), $-N(R^4)COR$,
- 30 $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6

WO 02/066461

PCT/US01/49139

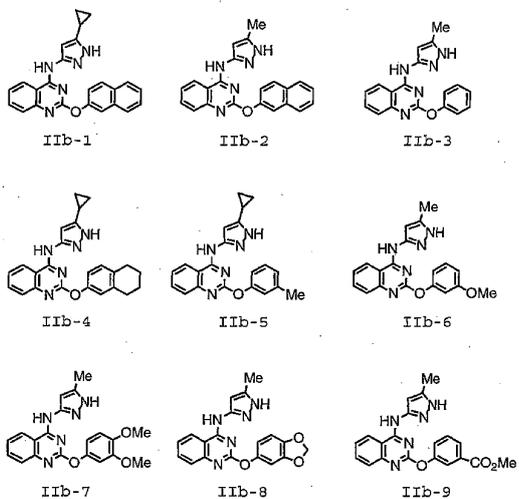
-62-

membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Representative compounds of formula IIb are shown below in Table 2.

5

Table 2.



In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIb and a pharmaceutically acceptable carrier.

10

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-63-

treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIB or a pharmaceutical composition thereof.

5 Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIB or a composition comprising said compound.

10 Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIB or a pharmaceutical composition thereof.

15 One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula
20 IIB or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's
25 disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which
30 method comprises administering to the patient a compound of formula IIB or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method

WO 02/066461

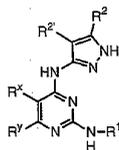
PCT/US01/49139

-64-

comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula IIB, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

5 Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IIB, as described above.

10 Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IIC:



IIC

15

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein;

18 R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 20 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said 25 ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;

R¹ is T-(Ring D);

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-65-

- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- 10 T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;
Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;
- L is -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- 20 R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by R⁴;
- 30 R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic); -N(R⁴)N(R⁵)₂, -C=NN(R⁵)₂,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-66-

-C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or
-OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted group selected from C₁₋₆

5 aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10
ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
atoms;

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
-CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
10 or -SO₂R⁷;

each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR,
-C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
-N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
15 -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
-N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;

V is -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)-,
20 -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)-, or
-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

25 W is -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)-,

30 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;

each R⁶ is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶
groups on the same nitrogen atom are taken together

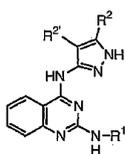
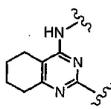
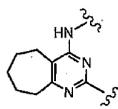
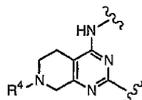
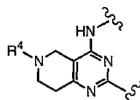
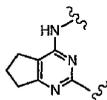
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-67-

with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7 on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring.

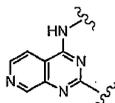
Preferred rings formed by R^x and R^y include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This provides a bicyclic ring system containing a pyrimidine ring. Examples of preferred pyrimidine ring systems of formula **IIC** are shown below.

**IIC-A****IIC-B****IIC-C****IIC-D****IIC-E****IIC-F**

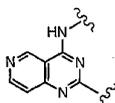
WO 02/066461

PCT/US01/49139

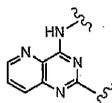
-68-



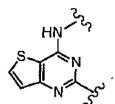
IIC-J



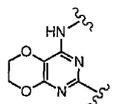
IIC-K



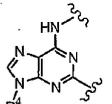
IIC-L



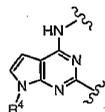
IIC-P



IIC-R



IIC-V



IIC-W

More preferred pyrimidine ring systems of formula IIC include IIC-A, IIC-B, IIC-D, IIC-E, IIC-J, IIC-P, and IIC-V, most preferably IIC-A, IIC-B, IIC-D, IIC-E, and IIC-J.

- 5 The ring formed when R^x and R^y of formula IIC are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
- 10 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, R and R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents

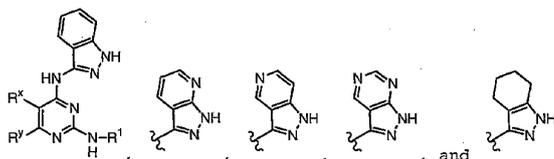
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-69-

include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂-N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

- 5 The R² and R^{2'} groups of formula IIc may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.
- 10 These are exemplified in the following formula IIc compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



- Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring of formula IIc include one or more of the following:
- 15 -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably,
- 20 the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

- When the pyrazole ring system of formula IIc is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such
- 25 preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, ,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-70-

cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{3'} group is hydrogen.

When Ring D of formula IIc is monocyclic,

- 5 preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula IIc is bicyclic,

- 10 preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula IIc, preferred T-R⁵ or

- 15 V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, and -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from
- 20 hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHET, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt,
- 25 -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe,
- 30 -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-71-

Preferred formula IIc compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 5 (a) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and 10 R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- 15 (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or an 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;
- 20 (d) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen; or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring; and
- (e) R³ is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R⁴)₂.

More preferred compounds of formula IIc have one or more, and more preferably all, of the features 25 selected from the group consisting of:

- (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring;
- 30 (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered monocyclic ring or an 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-72-

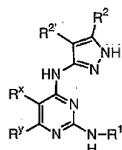
- (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- 5 (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or $-N(R^4)-$.
- 10 Even more preferred compounds of formula IIc have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:
- (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring;
- 15 (b) R^4 is T-Ring D, wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring;
- (c) R^2 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic and $R^{2'}$ is hydrogen;
- 20 (d) R^3 is selected from -R, -OR, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- (e) Ring D is substituted by up to three
- 25 substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^5)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^5)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or
- 30 $-N(R^5)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-73-

Preferred compounds of formula IIc include
compounds of formula IIc':



IIc'

- or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein;
- 5 R^X and R^Y are taken together with their intervening atoms to form a fused benzo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^X and R^Y is independently substituted by $T-R^3$, or $L-Z-R^3$;
- R^1 is T-(Ring D);
- 10 Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each
- 15 substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, $T-R^5$, or $V-Z-R^5$, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by $-R^4$;
- T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain;
- 20 Z is a C_{1-4} alkylidene chain;
- L is $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$, $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$, $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-74-

- $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$,
 $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, or
 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;
- 5 R^2 and R^2' are independently selected from $-R$, $-T-W-R^6$, or
 R^2 and R^2' are taken together with their intervening
 atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or
 partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
 10 substitutable ring carbon of said fused ring formed by
 R^2 and R^2' is independently substituted by halo, oxo,
 $-CN$, $-NO_2$, $-R^7$, or $-V-R^6$, and each substitutable ring
 nitrogen of said ring formed by R^2 and R^2' is
 independently substituted by R^4 ;
- 15 R^3 is selected from $-R$, $-halo$, $-OR$, $-C(=O)R$, $-CO_2R$,
 $-COCOR$, $-COCH_2COR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-SR$,
 $-N(R^4)_2$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^7)COR$,
 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ aliphatic})$, $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$,
 $-C=N-OR$, $-N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or
 20 $-OC(=O)N(R^7)_2$;
- each R is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted group selected from C_{1-6}
 aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10
 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
 25 atoms;
- each R^4 is independently selected from $-R^7$, $-COR^7$,
 $-CO_2(\text{optionally substituted } C_{1-6} \text{ aliphatic})$, $-CON(R^7)_2$,
 or $-SO_2R^7$;
- each R^5 is independently selected from $-R$, $halo$, $-OR$,
 30 $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$,
 $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$,
 $-N(R^4)CO_2(\text{optionally substituted } C_{1-6} \text{ aliphatic})$,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-75-

- $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-C=NN(R^4)_2$, $-C=N-OR$, $-N(R^4)CON(R^4)_2$,
 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, or $-OC(=O)N(R^4)_2$;
 V is $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$,
 $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,
 5 $-N(R^6)CON(R^6)-$, $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)N(R^6)-$,
 $-C(O)N(R^6)-$, $-OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$,
 $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$, $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$,
 $-C(R^6)=N-O-$, $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$, or
 10 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$;
 W is $-C(R^6)_2O-$, $-C(R^6)_2S-$, $-C(R^6)_2SO-$, $-C(R^6)_2SO_2-$,
 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$,
 $-C(R^6)OC(O)-$, $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$, $-C(R^6)=NN(R^6)-$, $-C(R^6)=N-O-$,
 15 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$, $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$,
 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$, or $-CON(R^6)-$;
 each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 20 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring; and
 each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the
 25 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 heteroaryl ring.

The ring formed when R^x and R^y of formula IIc' are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include $-R$, halo, $-O(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$,
 30 $-O(CH_2)_{2-4}R$, $-OR$, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$, $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}R$,
 $-C(=O)R$, $-CO_2R$, $-COCOR$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R$, $-SO_2R$, $-SR$,
 $-N(R^4)_2$, $-CON(R^4)_2$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-OC(=O)R$, $-N(R^4)COR$,
 $-N(R^4)CO_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic),

WO 02/066461

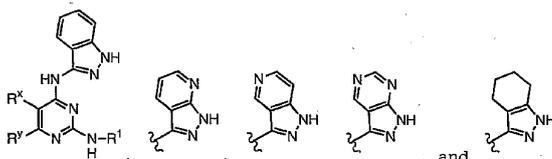
PCT/US01/49139

-76-

-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, or -OC(=O)N(R⁴)₂, wherein R and
 R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring

- substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R,
 5 -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂,
 -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, wherein R is
 hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

- The R² and R^{2'} groups of formula IIc' may be
 taken together to form a fused ring, thus providing a
 10 bicyclic ring system containing a pyrazole ring.
 Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido,
 and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring.
 These are exemplified in the following formula IIc'
 compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring
 15 system:



- Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring
 20 of formula IIc' include one or more of the following:
 -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄
 alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a
 25 straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably,
 the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula IIc'
 is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-77-

substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R² group is hydrogen.

When Ring D of formula IIC' is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula IIC' is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula IIC', preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, and -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

More preferred R⁵ substituents include -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(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic)

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-78-

such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

Preferred formula IIc' compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (b) Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or an 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;
- (c) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen; or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring; and
- (d) R³ is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R⁴)₂.

More preferred compounds of formula IIc' have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered monocyclic ring or an 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;
- (b) R² is -R and R^{2'} is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- (c) R³ is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -N(R⁴)-

WO 02/066461

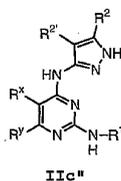
PCT/US01/49139

-79-

Even more preferred compounds of formula IIc' have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 5 (a) R¹ is T-Ring D, wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring;
- (b) R² is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic and R^{2'} is hydrogen;
- 10 (c) R³ is selected from -R, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- (d) Ring D is substituted by up to three
- 15 substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or
- 20 -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Other preferred compounds of formula IIc include compounds of formula IIc":



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-80-

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein;

R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated,

- 5 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is optionally substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring
10 formed by R^x and R^y is optionally substituted by R⁴; provided that said fused ring formed by R^x and R^y is other than benzo;

R³ is T-(Ring D);

- 15 Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each
20 substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

- 25 L is -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)-,
30 -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-81-

- R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
- 5 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is
- 10 independently substituted by R⁴;
- R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
- 15 -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁷)₂;
- each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10
- 20 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷;
- 25 each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
- 30 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -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)-,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-82-

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$; ...

5 W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
 10 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;

each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 15 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring; and

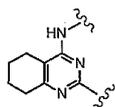
each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the
 20 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 heteroaryl ring.

Preferred rings formed by R^x and R^y of formula
IIc include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or
 partially unsaturated ring having 1-2 heteroatoms, or a
 25 partially unsaturated carbocyclo ring, wherein said R^x/R^y
 ring is optionally substituted. This provides a bicyclic
 ring system containing a pyrimidine ring. Examples of
 preferred pyrimidine ring systems of formula **IIc** are
 shown below.

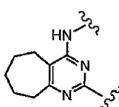
WO 02/066461

PCT/US01/49139

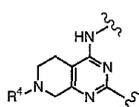
-83-



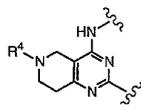
IIc''-B



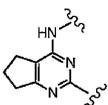
IIc''-C



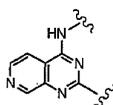
IIc''-D



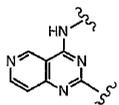
IIc''-E



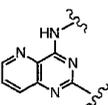
IIc''-F



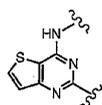
IIc''-J



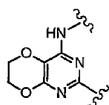
IIc''-K



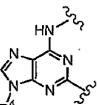
IIc''-L



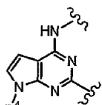
IIc''-P



IIc''-R



IIc''-V



IIc''-W

More preferred pyrimidine ring systems of formula IIc'' include IIc''-B, IIc''-D, IIc''-E, IIc''-J, IIc''-P, and IIc''-V, most preferably IIc''-B, IIc''-D, IIc''-E, and IIc''-J.

5 The ring formed when R^x and R^y of formula IIc'' are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R,

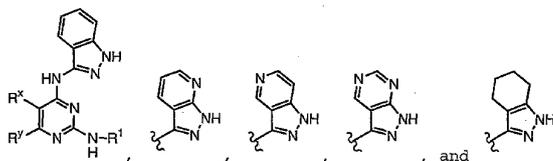
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-84-

- 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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
 5 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, wherein R and
 R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring
 substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R,
 -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, , -NO₂
 -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wherein R is hydrogen
 10 or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

- The R² and R^{2'} groups of formula IIc" may be
 taken together to form a fused ring, thus providing a
 bicyclic ring system containing a pyrazole ring.
 Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido,
 15 and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.
 These are exemplified in the following formula IIc"
 compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring
 system:



- Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring
 20 of formula IIc" include one or more of the following:
 -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄
 alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-85-

straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula IIc" is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When Ring D of formula IIc" is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula IIc" is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula IIc", preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, and -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring. More preferred R⁵ substituents include -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,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-86-

-NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

Preferred formula IIc" compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 1-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, or a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit, and Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (c) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen; or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring; and
- (d) R³ is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R⁴)₂.

More preferred compounds of formula IIc" have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-87-

- 5 (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;
- 10 (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered monocyclic ring or an 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;
- 15 (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- 20 (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -N(R^4)-

Even more preferred compounds of formula "IIC" have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 25 (a) R^x and R^y are taken together to form a pyrido, piperidino, or cyclohexo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;
- 30

WO 02/066461

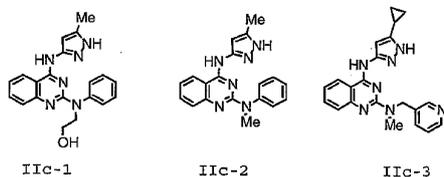
PCT/US01/49139

-88-

- (b) R⁵ is T-Ring D, wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring;
- (c) R² is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic and R^{2'} is hydrogen;
- (d) R³ is selected from -R, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Representative compounds of formula IIc are shown below in Table 3.

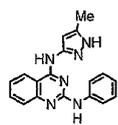
Table 3.



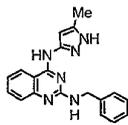
WO 02/066461

PCT/US01/49139

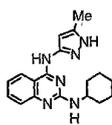
-89-



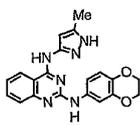
IIC-4



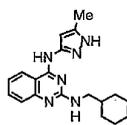
IIC-5



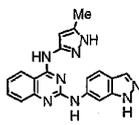
IIC-6



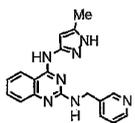
IIC-7



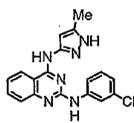
IIC-8



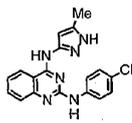
IIC-9



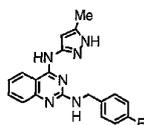
IIC-10



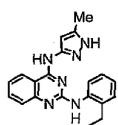
IIC-11



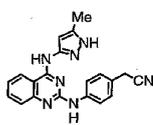
IIC-12



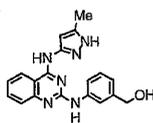
IIC-13



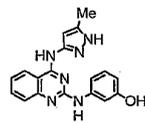
IIC-14



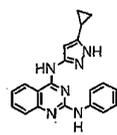
IIC-15



IIC-16



IIC-17

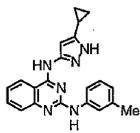


IIC-18

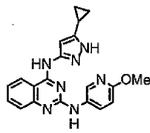
WO 02/066461

PCT/US01/49139

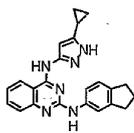
-90-



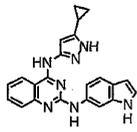
IIC-19



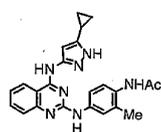
IIC-20



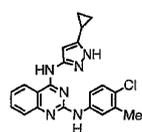
IIC-21



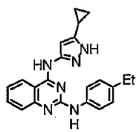
IIC-22



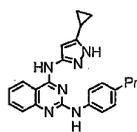
IIC-23



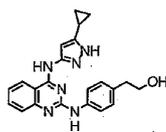
IIC-24



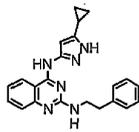
IIC-25



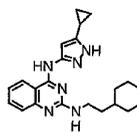
IIC-26



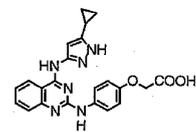
IIC-27



IIC-28



IIC-29

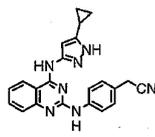


IIC-30

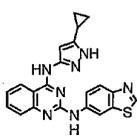
WO 02/066461

PCT/US01/49139

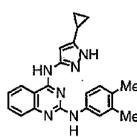
-91-



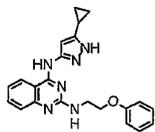
IIC-31



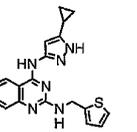
IIC-32



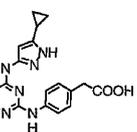
IIC-33



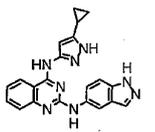
IIC-34



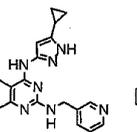
IIC-35



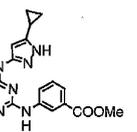
IIC-36



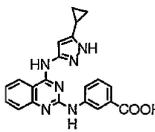
IIC-37



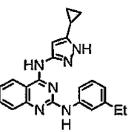
IIC-38



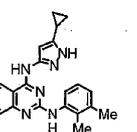
IIC-39



IIC-40



IIC-41

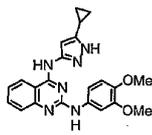


IIC-42

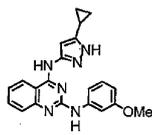
WO 02/066461

PCT/US01/49139

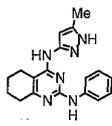
-92-



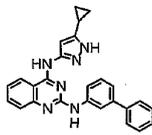
IIC-43



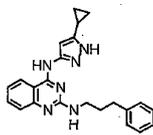
IIC-44



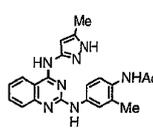
IIC-45



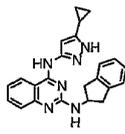
IIC-46



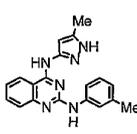
IIC-47



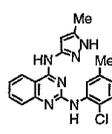
IIC-48



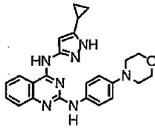
IIC-49



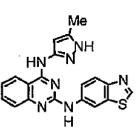
IIC-50



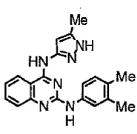
IIC-51



IIC-52



IIC-53

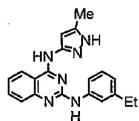


IIC-54

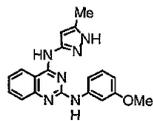
WO 02/066461

PCT/US01/49139

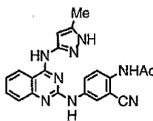
-93-



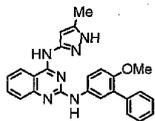
IIC-55



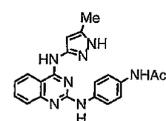
IIC-56



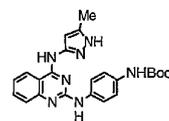
IIC-57



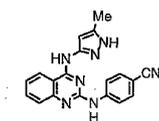
IIC-58



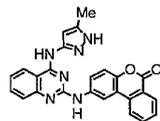
IIC-59



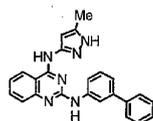
IIC-60



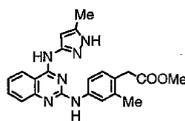
IIC-61



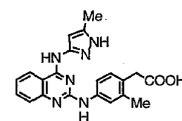
IIC-62



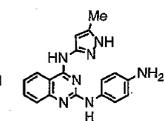
IIC-63



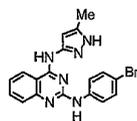
IIC-64



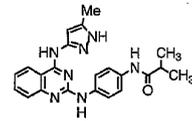
IIC-65



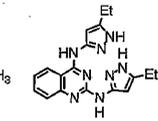
IIC-66



IIC-67



IIC-68

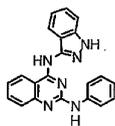


IIC-69

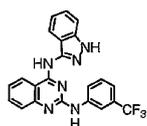
WO 02/066461

PCT/US01/49139

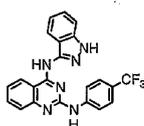
-94-



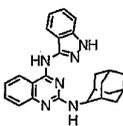
IIC-70



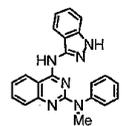
IIC-71



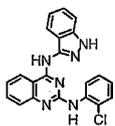
IIC-72



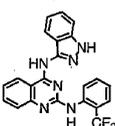
IIC-73



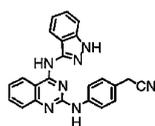
IIC-74



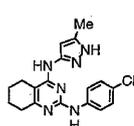
IIC-75



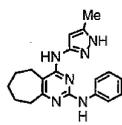
IIC-76



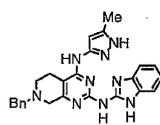
IIC-77



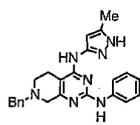
IIC-78



IIC-79



IIC-80

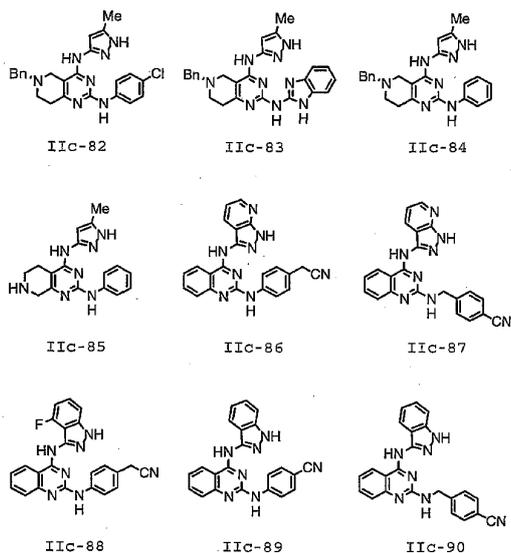


IIC-81

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-95-



In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula **IIC**, **IIC'**, or **IIC''**, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula **IIC**, **IIC'**, or **IIC''**, or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-96-

which method comprises administering to the patient a compound of formula IIC, IIC', or IIC", or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a
5 method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIC, IIC', or IIC", or a pharmaceutical composition
10 thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a
15 therapeutically effective amount of a compound of formula IIC, IIC', or IIC", or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is
20 useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a
25 method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIC, IIC', or IIC", or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a
30 method of treating or preventing a Src-mediated disease with a Src inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-97-

I1c, I1c', or I1c", or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of the invention relates to inhibiting Src activity in a patient, which method
5 comprises administering to the patient a compound of formula I1c, I1c', or I1c", or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an ERK-2-mediated
10 diseases with an ERK-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I1c, I1c', or I1c", or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of the invention relates to
15 inhibiting ERK-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I1c, I1c', or I1c", or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a
20 method of treating or preventing an AKT-mediated diseases with an AKT inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula
25 I1c, I1c', or I1c", or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of the invention relates to
inhibiting AKT activity in a patient, which method
30 comprises administering to the patient a compound of formula I1c, I1c', or I1c", or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2, GSK-3, Src, ERK-2, or AKT activity in a biological

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-98-

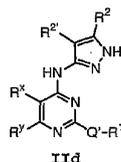
sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2, GSK-3, Src, ERK-2, or AKT inhibitor of formula IIc, IIc', or IIc", or a pharmaceutical composition thereof, in an amount

5 effective to inhibit Aurora-2, GSK-3, Src, ERK-2, or AKT.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2, GSK-3, Src, ERK-2, or AKT, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of

10 formula IIc, IIc', or IIc", as described above.

Another embodiment that is particularly useful for treating Aurora-2-mediated diseases relates to compounds of formula IID:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein;

15 Q' is selected from -C(R⁶)₂-, 1,2-cyclopropanediyl, 1,2-cyclobutanediyl, or 1,3-cyclobutanediyl;

R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said

20

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-99-

- ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- R¹ is T-(Ring D);
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- T is a valence bond or a C₁₋₄ alkyldiene chain, wherein when Q' is -C(R⁶)₂- a methylene group of said C₁₋₄ alkyldiene chain is optionally replaced by -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, or -NHCO₂-;
- Z is a C₁₋₄ alkyldiene chain;
- L is -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁵, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-100-

- CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R³ and R^{2'} is independently substituted by R⁴;
- R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R,
- 5 -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 aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁷)₂;
- 10 each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- 15 each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷;
- each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
- 20 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
- 25 -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)-,
- 30 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,

WO 02/066461

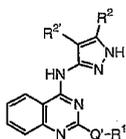
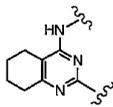
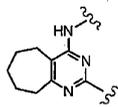
PCT/US01/49139

-101-

-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)-, or -CON(R⁶)-;

- 5 each R⁶ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- 10 each R^{6'} is independently selected from hydrogen or a C₁₋₄ aliphatic group, or two R^{6'} on the same carbon atom are taken together to form a 3-6 membered carbocyclic ring; and
- 15 each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring.

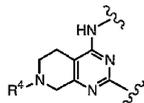
- Preferred rings formed by R^x and R^y include a
- 20 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This provides a bicyclic ring system containing a pyrimidine ring.
- Examples of preferred pyrimidine ring systems of formula
- 25 **IId** are shown below.

**IId-A****IId-B****IId-C**

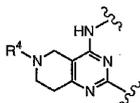
WO 02/066461

PCT/US01/49139

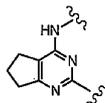
-102-



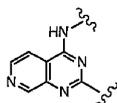
IIId-D



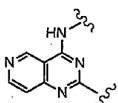
IIId-E



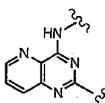
IIId-F



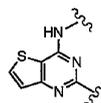
IIId-J



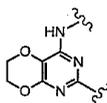
IIId-K



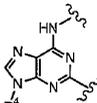
IIId-L



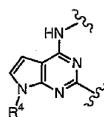
IIId-P



IIId-R



IIId-V



IIId-W

More preferred pyrimidine ring systems of formula IID include IID-A, IID-B, IID-D, IID-E, IID-J, IID-P, and IID-V, most preferably IID-A, IID-B, IID-D, IID-E, and IID-J.

- 5 The ring formed when R^x and R^y of formula IID are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R,

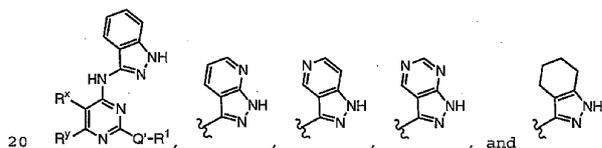
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-103-

- 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(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
 5 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, R and R⁴ are
 as defined above. Preferred R²/R^{2'} ring substituents
 include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN,
 -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR,
 -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wherein R is hydrogen or an optionally
 10 substituted C₁₋₆ aliphatic group.

The R² and R^{2'} groups of formula IID may be
 taken together to form a fused ring, thus providing a
 bicyclic ring system containing a pyrazole ring.
 Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido,
 15 and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring.
 These are exemplified in the following formula IID
 compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring
 system:



- Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring
 of formula IID include one or more of the following:
 -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄
 25 alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-104-

straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₆ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula IIId is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R² group is hydrogen.

When Ring D of formula IIId is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula IIId is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula IIId, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, and -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring. More preferred R⁵ substituents include -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,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-105-

-NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

Preferred Q' groups of formula IIId include -C(R^{6'})₂- or 1,2-cyclopropanediyl, wherein each R^{6'} is independently selected from hydrogen or methyl. A more preferred Q' group is -CH₂-.

Preferred formula IIC compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 15 (a) R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- 20 (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit and wherein said methylene unit is optionally replaced by -O-, -NH-, or -S-;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or an 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;
- 30 (d) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen; or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring; and

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-106-

(e) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or $-N(R^4)_2$.

More preferred compounds of formula IIc have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 5 (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring;
- 10 (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit and wherein said methylene unit is optionally replaced by -O-, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic ring or an 8-10 membered bicyclic ring selected from an aryl or heteroaryl ring;
- 15 (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring;
- 20 (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or $-N(R^4)-$; and
- 25 (e) Q' is $-C(R^6)_2-$ or 1,2-cyclopropanediyl, wherein each R^6 is independently selected from hydrogen or methyl.

Even more preferred compounds of formula IIc have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 30 (a) R^x and R^y are taken together to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring;
- (b) R^1 is T-Ring D, wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring;

WO 02/066461

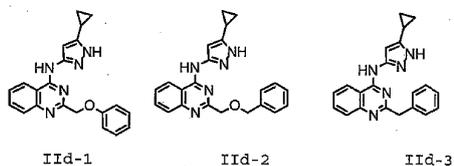
PCT/US01/49139

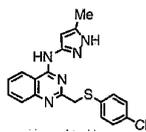
-107-

- (c) R^2 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic and $R^{2'}$ is hydrogen;
- (d) R^3 is selected from -R, -OR, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-;
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- (f) Q' is $-CH_2-$.

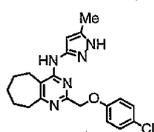
Representative compounds of formula IId are shown below in Table 4.

Table 4.

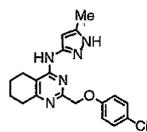




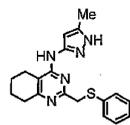
IIId-4



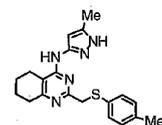
IIId-5



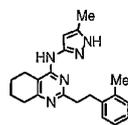
IIId-6



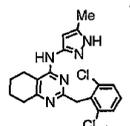
IIId-7



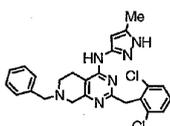
IIId-8



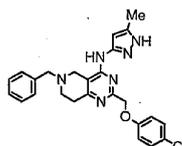
IIId-9



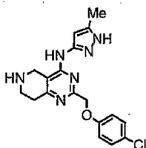
IIId-10



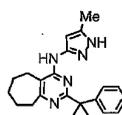
IIId-11



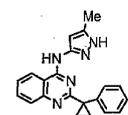
IIId-12



IIId-13



IIId-14

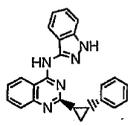


IIId-15

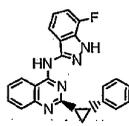
WO 02/066461

PCT/US01/49139

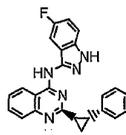
-109-



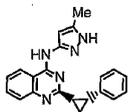
IIId-16



IIId-17



IIId-18



IIId-19

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIId and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIId or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIId or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-110-

therapeutically effective amount of a compound of formula IIId or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering
5 blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula IIId or a pharmaceutical composition thereof. This method
10 is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for
15 treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIId or a composition comprising said compound.

20 Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula IIId, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount
25 effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

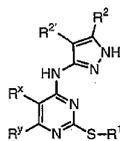
Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IIId, as described
30 above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IIIa:

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-111-



IIIa

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

R^x and R^y are independently selected from T- R^3 or L-Z- R^3 ;

R^3 is T-(Ring D);

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl,

heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T- R^5 , or V-Z- R^5 , and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by - R^6 ;

T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain;

Z is a C_{1-4} alkylidene chain;

L is -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)-, or
 -C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-;

R^2 and $R^{2'}$ are independently selected from -R, -T-W- R^6 , or

R^3 and $R^{3'}$ are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-112-

- partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo,
5. -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by R⁴;
- R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁷)₂;
- 10 each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷;
- 20 each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- 25 V is -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)-,
- 30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-113-

$-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;

W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,
 5 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;

each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 10 optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclcyl or heteroaryl ring; and

each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 15 optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the
 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclcyl or
 heteroaryl ring.

Preferred R^x groups of formula IIIa include
 20 hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4}
 aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or
 isopropyl.

Preferred R^y groups of formula IIIa include $\text{T}-\text{R}^3$
 or $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ wherein T is a valence bond or a methylene, L is
 25 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, or $-\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{CO}-$ and R^3 is $-\text{R}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, or $-\text{OR}$. Examples of preferred R^y groups include
 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl,
 morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl,
 isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as
 30 methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or
 methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino
 or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as

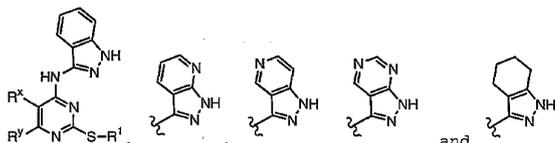
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-114-

dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The R^2 and R^2' groups of formula IIIa may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula IIIa compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the R^2/R^2' fused ring of formula IIIa include one or more of the following:

-halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 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), $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the $(C_{1-4}$ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula IIIa is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group. Examples of such preferred R^2 groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-115-

methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

- When Ring D of formula IIIa is monocyclic,
 preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl,
 5 pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.
- When Ring D of formula IIIa is bicyclic,
 preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl,
 tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl,
 indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl,
 10 benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl,
 cinolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl,
 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.
- On Ring D of formula IIIa, preferred T-R⁵ or V-
 Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂,
 15 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, and
 -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from
 20 hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered
 heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.
- More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN,
 -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHET, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me,
 -NHCO₂Et, -NHCO₂(n-propyl), -NHCO₂(isopropyl), -NHCO₂Et,
 -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂,
 25 -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂,
 -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-
 yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-
 4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe,
 -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic)
 30 such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl,
 cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄
 aliphatic).

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-116-

Preferred formula IIIa compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 5 (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group;
- (b) R^y is $T-R^3$ or $L-Z-R^3$, wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is $-R$, $-N(R^4)_2$, or $-OR$;
- (c) R^1 is $T-(\text{Ring D})$, wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- 10 (d) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (e) R^2 is $-R$ or $-T-W-R^6$ and $R^{2'}$ is hydrogen, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

15 More preferred compounds of formula IIIa have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^y is $T-R^3$ or $L-Z-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from $-R$, $-OR$,
20 or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl;
- (b) R^1 is $T-(\text{Ring D})$, wherein T is a valence bond;
- (c) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10
25 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (d) R^2 is $-R$ and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- 30 (e) L is $-O-$, $-S-$, or $-N(R^4)-$.

Even more preferred compounds of formula IIIa have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

WO 02/066461

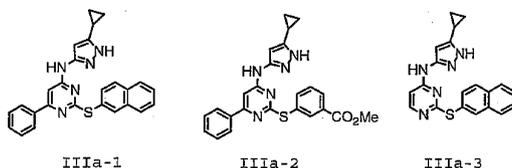
PCT/US01/49139

-117-

- (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetimido;
- (b) R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl;
- (c) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂; and
- (d) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted C₁₋₆ aliphatic, and L is -O-, -S-, or -NH-.

Representative compounds of formula IIIa are shown below in Table 5.

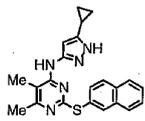
Table 5.



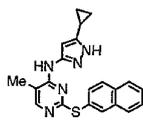
WO 02/066461

PCT/US01/49139

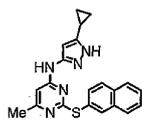
-118-



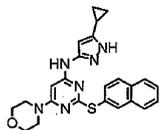
IIIa-4



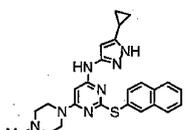
IIIa-5



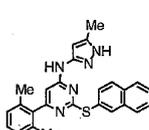
IIIa-6



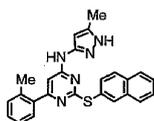
IIIa-7



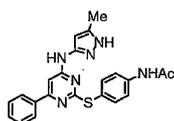
IIIa-8



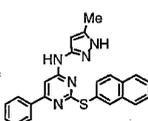
IIIa-9



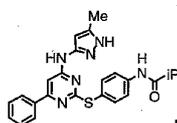
IIIa-10



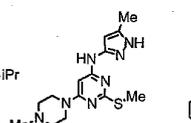
IIIa-11



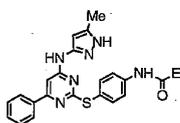
IIIa-12



IIIa-13



IIIa-14

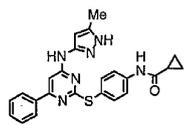


IIIa-15

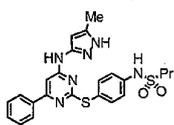
WO 02/066461

PCT/US01/49139

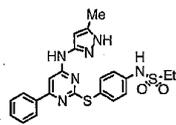
-119-



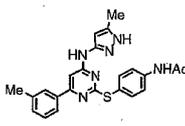
IIIa-16



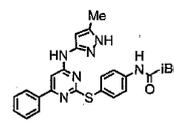
IIIa-17



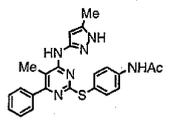
IIIa-18



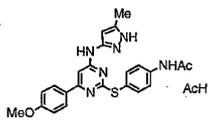
IIIa-19



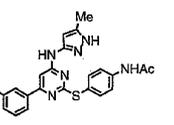
IIIa-20



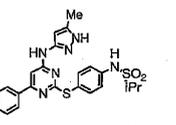
IIIa-21



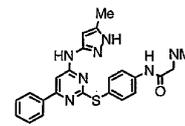
IIIa-22



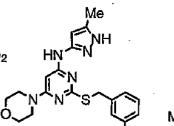
IIIa-23



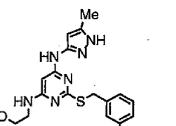
IIIa-24



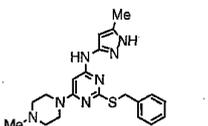
IIIa-25



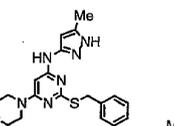
IIIa-26



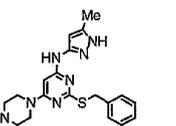
IIIa-27



IIIa-28



IIIa-29

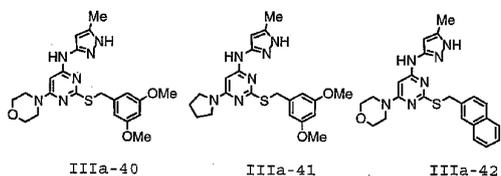
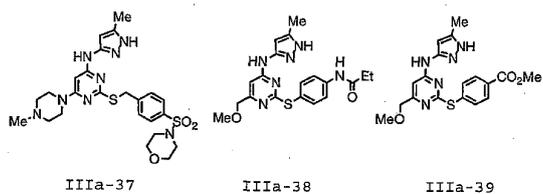
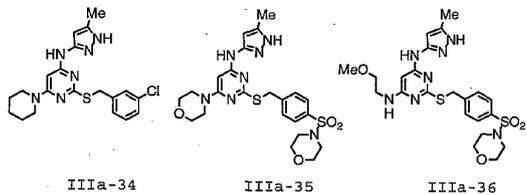
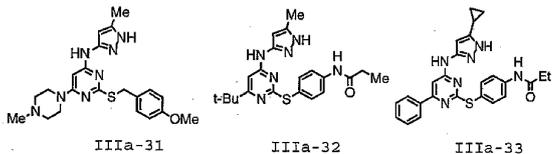


IIIa-30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

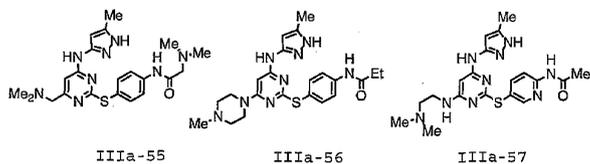
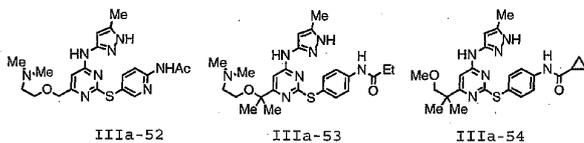
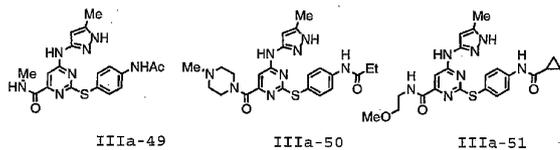
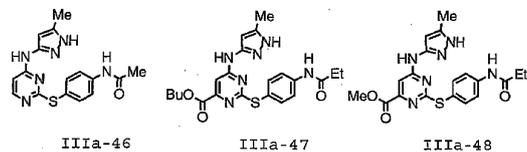
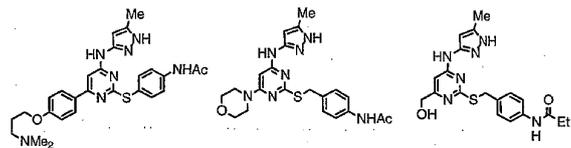
-120-



WO 02/066461

PCT/US01/49139

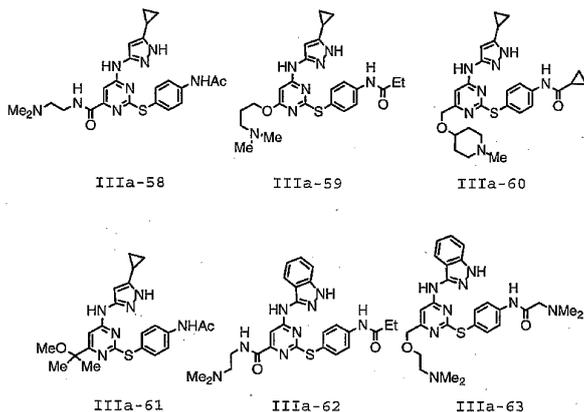
-121-



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-122-



In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIIa and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIa or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIIa or a composition comprising said compound.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-123-

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIa or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIa or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIIa or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a Src-mediated disease with a Src inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIa or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of the invention relates to inhibiting Src activity in a patient, which method

WO 02/066461

PCT/US01/49139

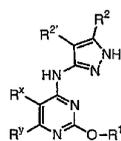
-124-

comprises administering to the patient a compound of formula IIIa or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2, GSK-3, or Src activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2, GSK-3, or Src inhibitor of formula IIIa, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2, GSK-3, or Src.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2, GSK-3, or Src, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IIIa, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IIIb:



IIIb

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:
 R^x and R^y are independently selected from T- R^3 or L-Z- R^3 ;
 R^1 is T-(Ring D);
 Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-125-

- substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;
- 5 Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;
- L is -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-,
- 10 -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-
- R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or
- 15 R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by
- 20 R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by R⁴;
- R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic), -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, or -OC(=O)N(R⁷)₂;
- 25
- 30 each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-126-

- ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
 5 or -SO₂R⁷;
- each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 10 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -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)-,
 15 -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- 20 W is -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)-,
 25 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- each R⁶ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 30 heterocyclyl or heteroaryl ring; and
- each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the

WO 02/066461

PCT/US01/49139

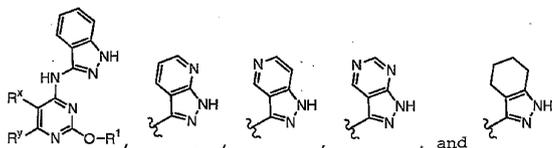
-127-

nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring.

Preferred R^x groups of formula IIIb include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or isopropyl.

Preferred R^y groups of formula IIIb include T- R^3 or L-Z- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene, L is -O-, -S-, or -N(R^4)-, -C(R^6)₂O-, -CO- and R^3 is -R, -N(R^4)₂, or -OR. Examples of preferred R^y groups include 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The R^2 and R^3 groups of formula IIIb may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula IIIb compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-128-

Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring of formula **IIIB** include one or more of the following:

- 5 -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

- 10 When the pyrazole ring system of formula **IIIB** is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl,
 15 methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

- When Ring D of formula **IIIB** is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

- When Ring D of formula **IIIB** is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl,
 25 benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

- On Ring D of formula **IIIB**, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂,
 30 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, and -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-129-

hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONH₂, -NHAc, -NHSO₂Me,

- 5 -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

- 15 Preferred formula IIIb compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group;
- 20 (b) R^y is T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR;
- (c) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (d) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- 25 (e) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen, or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

- More preferred compounds of formula IIIb have
- 30 one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^y is T-R³ or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is selected from -R, -OR;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-130-

- or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond;
- 5 (c) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (d) R^2 is $-R$ and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- 10 (e) L is $-O-$, $-S-$, or $-N(R^4)-$.

Even more preferred compounds of formula IIIb

have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 15 (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetimido;
- (b) R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl;
- 20 (c) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, $-OR$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$; and
- 25
- 30

WO 02/066461

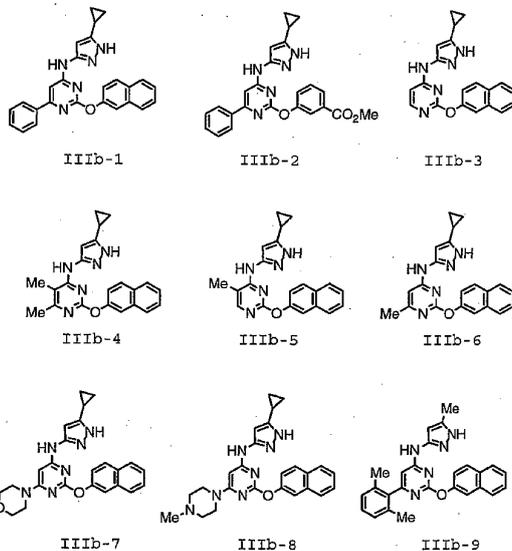
PCT/US01/49139

-131-

(d) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted C₁₋₆ aliphatic, and L is -O-, -S-, or -NH-.

Representative compounds of formula IIIb are shown below in Table 6.

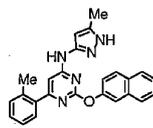
Table 6.



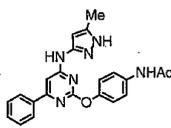
WO 02/066461

PCT/US01/49139

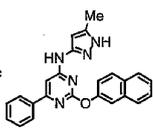
-132-



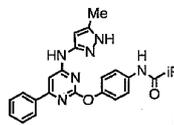
IIIIb-10



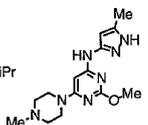
IIIIb-11



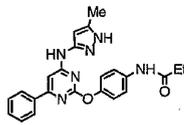
IIIIb-12



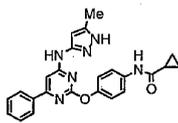
IIIIb-13



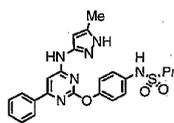
IIIIb-14



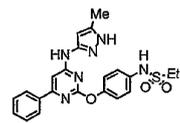
IIIIb-15



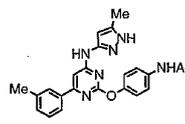
IIIIb-16



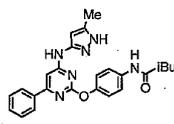
IIIIb-17



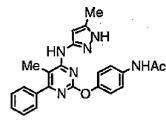
IIIIb-18



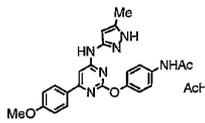
IIIIb-19



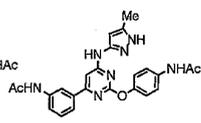
IIIIb-20



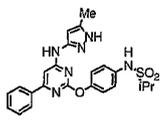
IIIIb-21



IIIIb-22



IIIIb-23

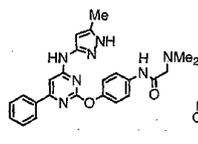


IIIIb-24

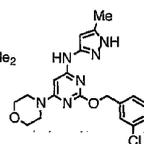
WO 02/066461

PCT/US01/49139

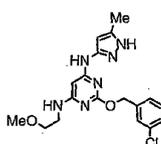
-133-



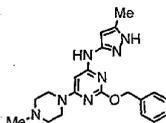
IIIb-25



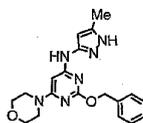
IIIb-26



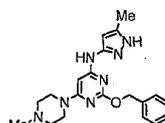
IIIb-27



IIIb-28



IIIb-29



IIIb-30

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIIb and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIb or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIIb or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-134-

administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula **IIb** or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a
5 method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula **IIb** or a pharmaceutical composition thereof. This
10 method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the
15 phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound
20 of formula **IIIb** or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the
25 Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula **IIIb**, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

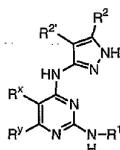
Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of
30 a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula **IIb**, as described above.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-135-

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IIIc:



IIIc

5

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

R^X and R^Y are independently selected from T-R³ or L-Z-R³;

10 R¹ is T-(Ring D);

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;

20 T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

L is -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)-,

25 -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)-,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-136-

$-\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)\text{N}(\text{R}^5)-$, $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-$, or
 $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)\text{CON}(\text{R}^5)-$;

R^2 and $\text{R}^{2'}$ are independently selected from $-\text{R}$, $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^5$, or
 R^2 and $\text{R}^{2'}$ are taken together with their intervening
 5 atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or
 partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
 substitutable ring carbon of said fused ring formed by
 R^2 and $\text{R}^{2'}$ is independently substituted by halo, oxo,
 10 $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^7$, or $-\text{V}-\text{R}^5$, and each substitutable ring
 nitrogen of said ring formed by R^2 and $\text{R}^{2'}$ is
 independently substituted by R^4 ;

R^3 is selected from $-\text{R}$, $-\text{halo}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$,
 $-\text{COCOR}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$,
 15 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{ aliphatic})$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$;

each R is independently selected from hydrogen or an
 20 optionally substituted group selected from C_{1-6}
 aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10
 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
 atoms;

each R^4 is independently selected from $-\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$,
 25 $-\text{CO}_2(\text{optionally substituted } \text{C}_{1-6}\text{ aliphatic})$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$,
 or $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

each R^5 is independently selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$,
 30 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2(\text{optionally substituted } \text{C}_{1-6}\text{ aliphatic})$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-137-

- V is -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-,
 5 -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)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 10 -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)-, or -CON(R⁶)-;
- 15 each R⁶ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring; and
- 20 each R⁷ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷
 on the same nitrogen are taken together with the
 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 heteroaryl ring.
- 25 Preferred R^x groups of formula IIIc include
 hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄
 aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or
 isopropyl.
- Preferred R^y groups of formula IIIc include T-R³
 30 or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene, L is
 -O-, -S-, or -N(R⁴)-, -C(R⁶)₂O-, -CO- and R³ is -R,
 -N(R⁴)₂, or -OR. Examples of preferred R^y groups include
 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl,

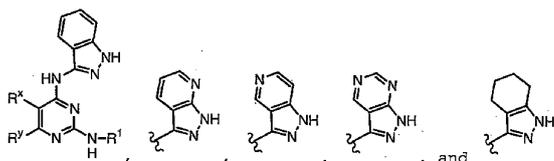
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-138-

morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The R^2 and R^2' groups of formula IIIc may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula IIIc compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the R^2/R^2' fused ring of formula IIIc include one or more of the following: -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 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), $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the $(C_{1-4}$ alkyl) group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula IIIc is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen or a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-139-

substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When Ring D of formula IIIc is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula IIIc is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula IIIc, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, and -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

More preferred R⁵ substituents include -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(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic)

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-140-

such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

Preferred formula IIIc compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group;
- (b) R^y is T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR;
- (c) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (d) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (e) R² is -R or -T-W-R⁵ and R^{2'} is hydrogen, or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

More preferred compounds of formula IIIc have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^y is T-R³ or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is selected from -R, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond;
- (c) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (d) R² is -R and R^{2'} is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- (e) L is -O-, -S-, or -N(R⁴)-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

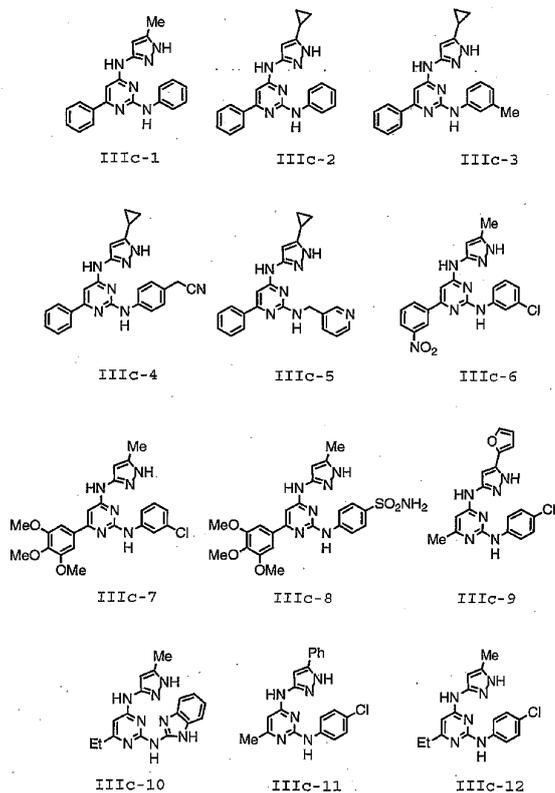
-141-

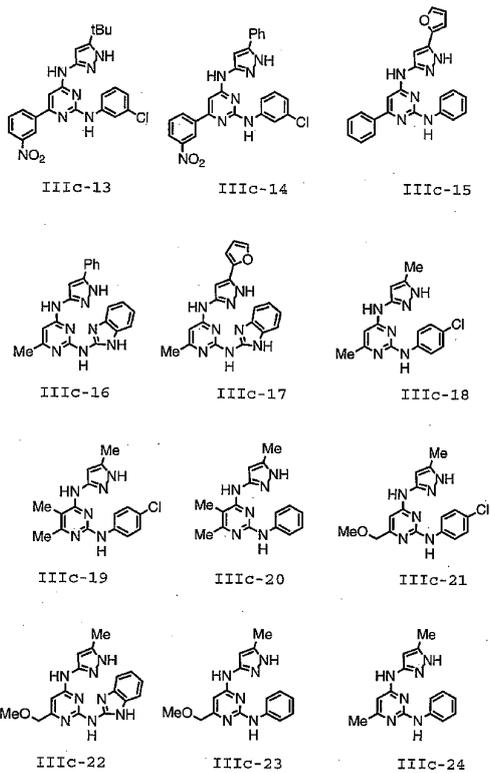
Even more preferred compounds of formula IIIc have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 5 (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetimido;
- 10 (b) R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl;
- 15 (c) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴),
- 20 -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂; and
- (d) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted C₁₋₆ aliphatic, and L is -O-, -S-, or -NH-.

Representative compounds of formula IIIc are shown below in Table 7.

Table 7.

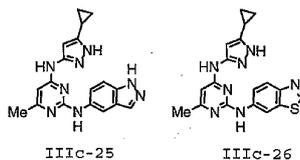




WO 02/066461

PCT/US01/49139

-144-



In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIIc and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIc or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIIc or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIc or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-145-

IIIc or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIIc or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a Src-mediated disease with a Src inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIc or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of the invention relates to inhibiting Src activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIIc or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2, GSK-3, or Src activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2, GSK-3, or Src inhibitor of formula IIIc, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to Aurora-2, GSK-3, or Src.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2, GSK-3, or Src, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably

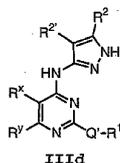
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-146-

carried out with a preferred compound of formula IIIc, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IIIId:



- 5 or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:
- Q' is selected from $-C(R^6)_2-$, 1,2-cyclopropanediyl, 1,2-cyclobutanediyl, or 1,3-cyclobutanediyl;
- R^x and R^y are independently selected from T-R³ or L-Z-R³;
- 10 R¹ is T-(Ring D);
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected
- 15 from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- 20 T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain, wherein when Q' is $-C(R^6)_2-$ a methylene group of said C₁₋₄ alkylidene chain is optionally replaced by -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, or -NHCO₂-;
- 25 Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-147-

- L is -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-,
 5 -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)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or
 10 R² and R^{2'} are taken together with their intervening
 atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or
 partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
 substitutable ring carbon of said fused ring formed by
 15 R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo,
 -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring
 nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is
 independently substituted by R⁴;
- R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R,
 20 -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 aliphatic), -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, or
 -OC(=O)N(R⁷)₂;
- 25 each R is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted group selected from C₁₋₆
 aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10
 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
 atoms;
- 30 each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
 or -SO₂R⁷;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-148-

- each R^5 is independently selected from -R, halo, -OR,
 -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
 -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 5 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁵)SO₂-, -SO₂N(R⁵)-,
 -N(R⁵)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁵)CO-, -N(R⁵)C(O)O-,
 -N(R⁵)CON(R⁵)-, -N(R⁵)SO₂N(R⁵)-, -N(R⁵)N(R⁵)-,
 10 -C(O)N(R⁵)-, -OC(O)N(R⁵)-, -C(R⁵)₂O-, -C(R⁵)₂S-,
 -C(R⁵)₂SO-, -C(R⁵)₂SO₂-, -C(R⁵)₂SO₂N(R⁵)-, -C(R⁵)₂N(R⁵)-,
 -C(R⁵)₂N(R⁵)C(O)-, -C(R⁵)₂N(R⁵)C(O)O-, -C(R⁵)=NN(R⁵)-,
 -C(R⁵)=N-O-, -C(R⁵)₂N(R⁵)N(R⁵)-, -C(R⁵)₂N(R⁵)SO₂N(R⁵)-, or
 -C(R⁵)₂N(R⁵)CON(R⁵)-;
- 15 W is -C(R⁵)₂O-, -C(R⁵)₂S-, -C(R⁵)₂SO-, -C(R⁵)₂SO₂-,
 -C(R⁵)₂SO₂N(R⁵)-, -C(R⁵)₂N(R⁵)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁵)OC(O)-, -C(R⁵)OC(O)N(R⁵)-, -C(R⁵)₂N(R⁵)CO-,
 -C(R⁵)₂N(R⁵)C(O)O-, -C(R⁵)=NN(R⁵)-, -C(R⁵)=N-O-,
 -C(R⁵)₂N(R⁵)N(R⁵)-, -C(R⁵)₂N(R⁵)SO₂N(R⁵)-,
 20 -C(R⁵)₂N(R⁵)CON(R⁵)-, or -CON(R⁵)-;
- each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 25 heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each $R^{6'}$ is independently selected from hydrogen or a C₁₋₄
 aliphatic group, or two $R^{6'}$ on the same carbon atom are
 taken together to form a 3-6 membered carbocyclic ring;
 and
- 30 each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the

WO 02/066461

PCT/US01/49139

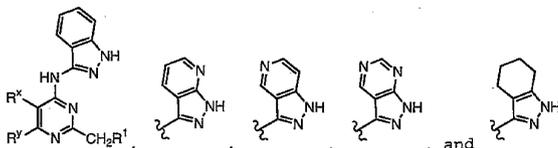
-149-

nitrogen to form a 5-8 membered heterocycliy or heteroaryl ring.

Preferred R^x groups of formula IIIId include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or isopropyl.

Preferred R^y groups of formula IIIId include $T-R^3$ or $L-Z-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene, L is -O-, -S-, or $-N(R^4)-$, $-C(R^5)_2O-$, -CO- and R^3 is -R, $-N(R^4)_2$, or -OR. Examples of preferred R^y groups include 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The R^2 and R^3 groups of formula IIIId may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula IIIId compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-150-

Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring of formula IIIId include one or more of the following:

5 -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

10 When the pyrazole ring system of formula IIIId is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, ,
15 cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When Ring D of formula IIIId is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl,
20 pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula IIIId is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl,
25 benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula IIIId, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂,
30 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, and -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-151-

hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHET, -NH₂, -NHAC, -NHSO₂Me,

- 5 -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, 10 -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

- 15 Preferred Q' groups of formula IIIId include -C(R^{6'})₂- or 1,2-cyclopropanediyl, wherein each R^{6'} is independently selected from hydrogen or methyl. A more preferred Q' group is -CH₂-.

- 20 Preferred formula IIIId compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group;
- (b) R^y is T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR;
- 25 (c) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit and wherein said methylene unit is optionally replaced by -O-, -NH-, or -S-;
- (d) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- 30 (e) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen, or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-152-

More preferred compounds of formula IIIId have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 5 (a) R^y is T- R^3 or L-Z- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from -R, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl;
- 10 (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond;
- (c) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (d) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring;
- 15 (e) L is -O-, -S-, or -N(R^4)-; and
- (f) Q' is -C($R^{6'}$)₂- or 1,2-cyclopropanediyl, wherein each $R^{6'}$ is independently selected from hydrogen or methyl.

20 Even more preferred compounds of formula IIIId have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetimido;
- 25 (b) R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl;
- 30

WO 02/066461

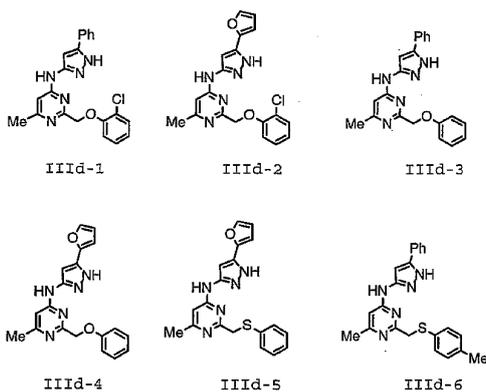
PCT/US01/49139

-153-

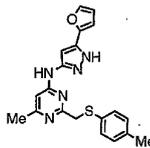
- (c) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂;
- (d) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted C₁₋₆ aliphatic; and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- (e) Q' is -CH₂-.

Representative compounds of formula IIIId are shown below in Table 8.

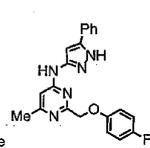
Table 8.



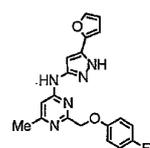
-154-



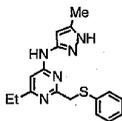
IIIId-7



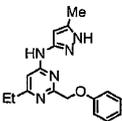
IIIId-8



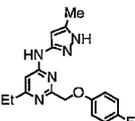
IIIId-9



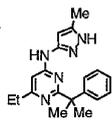
IIIId-10



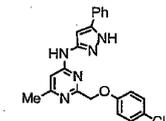
IIIId-11



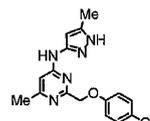
IIIId-12



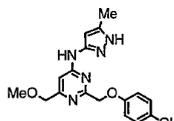
IIIId-13



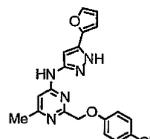
IIIId-14



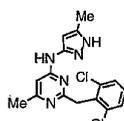
IIIId-15



IIIId-16



IIIId-17

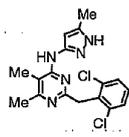


IIIId-18

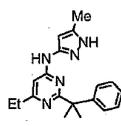
WO 02/066461

PCT/US01/49139

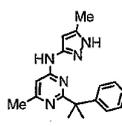
-155-



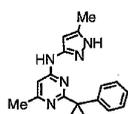
IIIId-19



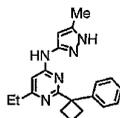
IIIId-20



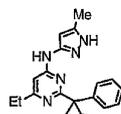
IIIId-21



IIIId-22



IIIId-23



IIIId-24

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIIId and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIId or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIIId or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-156-

therapeutically effective amount of a compound of formula IIIId or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula IIIId or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients.

Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIIId or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula IIIId, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

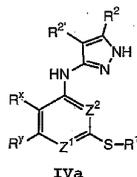
Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IIIId, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IVa:

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-157-



- 5 or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:
- Z^1 is nitrogen or C- R^8 and Z^2 is nitrogen or CH, wherein one of Z^1 or Z^2 is nitrogen;
- R^x and R^y are independently selected from T- R^3 or L- $Z-R^3$,
- 10 or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused
- 15 ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L- $Z-R^3$, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;
- R^1 is T-(Ring D);
- 20 Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each
- 25 substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T- R^5 , or V- $Z-R^5$, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by R^4 ;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-158-

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

L is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,

-N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,

5 -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)-, or

10 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or

R² and R^{2'} are taken together with their intervening

atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or

partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms

15 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each

substitutable ring carbon of said fused ring formed by

R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo,

-CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring

nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is

20 independently substituted by R⁴;

R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,

25 -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or

-OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an

optionally substituted group selected from C₁₋₆

aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10

30 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring

atoms;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-159-

- each R^4 is independently selected from $-R^7$, $-\text{COR}^7$,
 $-\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$,
 or $-\text{SO}_2\text{R}^7$;
- each R^5 is independently selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$,
- 5 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic),
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$;
- 10 V is $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$,
 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
- 15 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;
- W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,
- 20 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;
- each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 25 optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 30 optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the
 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 heteroaryl ring; and

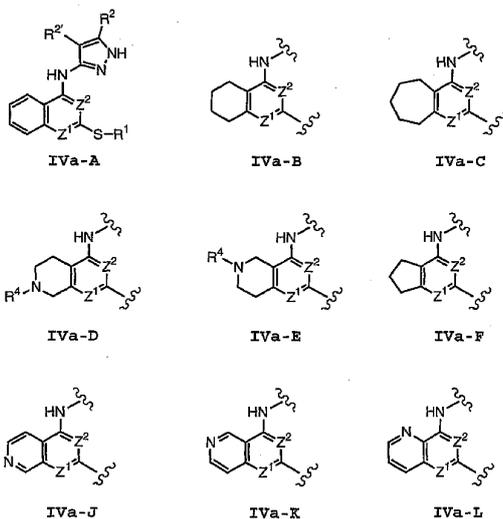
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-160-

R³ is selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
 5 -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂.

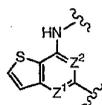
Preferred rings formed by R^x and R^y of formula IVa include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms,
 10 wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This provides a bicyclic ring system containing a pyridine ring. Preferred pyridine ring systems of formula IVa are shown below.



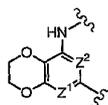
WO 02/066461

PCT/US01/49139

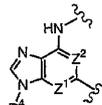
-161-



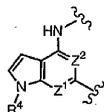
IVa-P



IVa-R



IVa-V



IVa-W

More preferred pyridine ring systems of formula IVa include IVa-A, IVa-B, IVa-D, IVa-E, IVa-J, IVa-P, and IVa-V, most preferably IVa-A, IVa-B, IVa-D, IVa-E, and IVa-J. Even more preferred pyridine ring systems of formula IVa are those described above, wherein Z¹ is nitrogen and Z² is CH.

Preferred R^x groups of formula IVa include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or isopropyl.

Preferred R^y groups of formula IVa include T-R³ or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene, L is -O-, -S-, or -N(R⁴)-, -C(R⁵)₂O-, -CO- and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR. Examples of preferred R^y groups include 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as

WO 02/066461

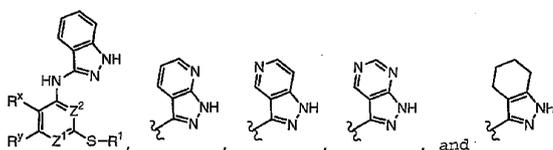
PCT/US01/49139

-162-

dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The ring formed when the R^x and R^y groups of formula IVa are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$, -OR, $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, R and R^4 are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{COR}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group.

The R^2 and $\text{R}^{2'}$ groups of formula IVa may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula IVa compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-163-

Preferred substituents on the R²/R³ fused ring of formula IVa include one or more of the following:

- halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 5 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

- When the pyrazole ring system of formula IVa is
 10 monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R³ groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl,
 15 methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R³ group is hydrogen.

When Ring D of formula IVa is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

- 20 When Ring D of formula IVa is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl,
 25 cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

- On Ring D of formula IVa, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R,
 30 -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂,
 -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, and
 -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-164-

heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -COMeEt, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt, 5 -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, 10 -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

Preferred R⁸ groups of formula IVa, when 15 present, include R, OR, and N(R¹)₂. Examples of preferred R⁸ include methyl, ethyl, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (piperidin-1-yl)CH₂CH₂O, and NH₂CH₂CH₂O.

Preferred formula IVa compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected 20 from the group consisting of:

(a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group and R^y is T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R, -N(R¹)₂, or -OR; or R^x and 25 R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon 30 of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-165-

ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;

(b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;

5 (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and

(d) R^2 is -R or -T-W- R^6 and $R^{2'}$ is hydrogen, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

10 More preferred compounds of formula IVa have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) R^y is T- R^3 or L-Z- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from -R, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, 15 C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl; or R^x and R^y

are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, 20 cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed

25 by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;

(b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;

(c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 30 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-166-

(d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or $-N(R^4)_2$,
 wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6}
 aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl,
 or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-,
 or $-N(R^4)-$.

Even more preferred compounds of formula **IVa**
 have one or more, and more preferably all, of the
 features selected from the group consisting of:

(a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl,
 cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido
 and R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl,
 pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl,
 piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl,
 isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino,
 alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or
 dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally
 substituted phenyl, or methoxymethyl; or R^x and
 R^y are taken together with their intervening
 atoms to form a benzo, pyrido, piperidino, or
 cyclohexo ring, wherein said ring is optionally
 substituted with -halo, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$,
 $-CON(R^4)_2$, -CN, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, $-NO_2$,
 $-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, or $-SO_2N(R^4)_2$, wherein
 R is hydrogen or an optionally substituted C_{1-6}
 aliphatic group;

(b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and
 Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring
 optionally substituted with one or two groups
 selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$,
 optionally substituted C_{1-6} aliphatic, -OR,
 $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$,
 $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^4)COCH_2N(R^4)_2$,
 $-N(R^4)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^4)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$;

WO 02/066461

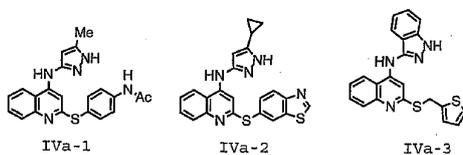
PCT/US01/49139

-167-

- (c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group, and R^2' is hydrogen; and
- (d) R^3 is selected from $-R$, $-OR$, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is $-O-$, $-S-$, or $-NH-$; and
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from $-halo$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Representative compounds of formula IVa are shown below in Table 9.

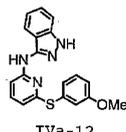
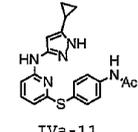
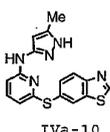
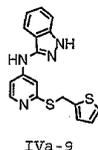
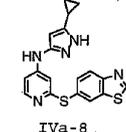
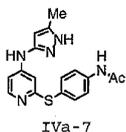
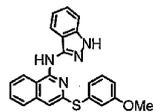
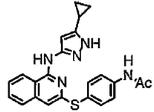
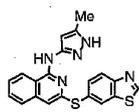
Table 9.



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-168-



In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IVa and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IVa or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-169-

compound of formula IVa or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IVa or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula IVa or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IVa or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula IVa, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of

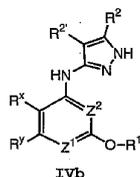
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-170-

a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IVa, as described above.

Another embodiment of this invention relates to
5 compounds of formula IVb:



- 10 or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:
- Z^1 is nitrogen or C-R⁸ and Z^2 is nitrogen or CH, wherein one of Z^1 or Z^2 is nitrogen;
- R^x and R^y are independently selected from T-R³ or L-Z-R³,
- 15 or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused
- 20 ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- R¹ is T-(Ring D);
- 25 Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-171-

- from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- 5 T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;
Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;
L is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
-N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
10 -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)-, or
15 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
20 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is
25 independently substituted by R⁴;
- R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
30 -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁷)₂;
- each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-172-

- aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
- 5 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷;
- each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
- 10 -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
- 15 -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)-, or
- 20 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -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-,
- 25 -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- each R⁶ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together
- 30 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷

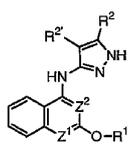
WO 02/066461

PCT/US01/49139

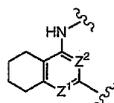
-173-

on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and

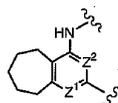
- 5 R^8 is selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂.
- 10 Preferred rings formed by R^x and R^y of formula IVb include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This provides a bicyclic ring system containing a pyrimidine
- 15 ring. Preferred pyrimidine ring systems of formula IVb are shown below.



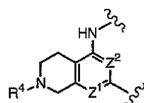
IVb-A



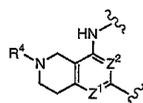
IVb-B



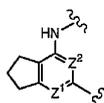
IVb-C



IVb-D



IVb-E

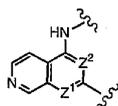


IVb-F

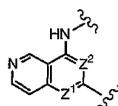
WO 02/066461

PCT/US01/49139

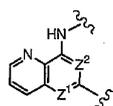
-174-



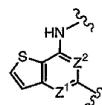
IVb-J



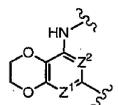
IVb-K



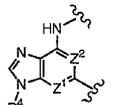
IVb-L



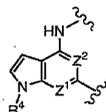
IVb-P



IVb-R



IVb-V



IVb-W

More preferred pyrimidine ring systems of formula IVb include IVb-A, IVb-B, IVb-D, IVb-E, IVb-J, IVb-P, and IVb-V, most preferably IVb-A, IVb-B, IVb-D, IVb-E, and IVb-J. Even more preferred pyridine ring systems of formula IVb are those described above, wherein

5 Z¹ is nitrogen and Z² is CH.

Preferred R^x groups of formula IVb include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or

10 isopropyl.

Preferred R^y groups of formula IVb include T-R³ or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene, L is -O-, -S-, or -N(R⁴)-, -C(R⁵)₂O-, -CO- and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR. Examples of preferred R^y groups include

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-175-

2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

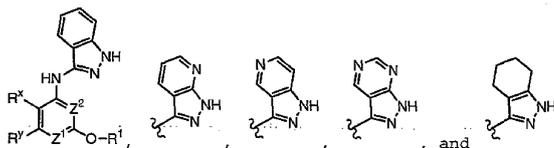
The ring formed when the R^x and R^y groups of formula IVba are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, R and R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

The R² and R^{2'} groups of formula IVb may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula IVb compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-176-



Preferred substituents on the R^2/R^2' fused ring of formula IVb include one or more of the following:

- halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-4}$ 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), $-SO_2NH_2$,
 5 $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-4}$ alkyl), wherein the $(C_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the $(C_{1-4}$ alkyl) group is methyl.

- When the pyrazole ring system of formula IVb is
 10 monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group. Examples of such preferred R^2 groups include hydrogen, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl,
 15 hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^2' group is hydrogen.

When Ring D of formula IVb is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

- 20 When Ring D of formula IVb is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indoliny, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl,
 25 cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxazolinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-177-

On Ring D of formula **IVb**, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂,
 5 -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁴)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, and -N(R⁴)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.
 More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN,
 10 -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,
 15 -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).
 20 aliphatic).

Preferred R⁶ groups of formula **IVb**, when present, include R, OR, and N(R⁴)₂. Examples of preferred R⁶ include methyl, ethyl, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (piperidin-1-yl)CH₂CH₂O, and NH₂CH₂CH₂O.

Preferred formula **IVb** compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group and R^y is T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-178-

- unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (d) R^2 is -R or -T-W- R^6 and $R^{2'}$ is hydrogen, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

More preferred compounds of formula IVb have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^y is T- R^3 or L-Z- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from -R, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-179-

- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or $-N(R^4)-$.

Even more preferred compounds of formula IVb have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido and R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring, wherein said ring is optionally substituted with -halo, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, -CN, $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}-R$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, or $-SO_2N(R^4)_2$, wherein R is hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group;

WO 02/066461

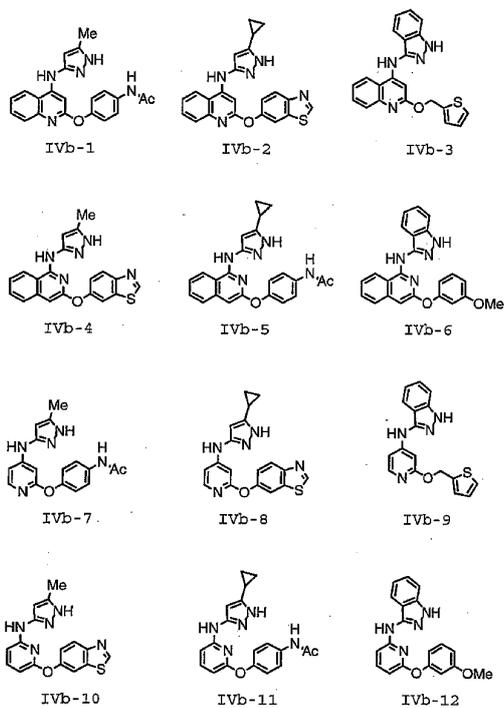
PCT/US01/49139

-180-

- (b) R³ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring optionally substituted with one or two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic, -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, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂;
- (c) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, and R^{2'} is hydrogen; and
- (d) R³ is selected from -R, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -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, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Representative compounds of formula IVb are shown below in Table 10.

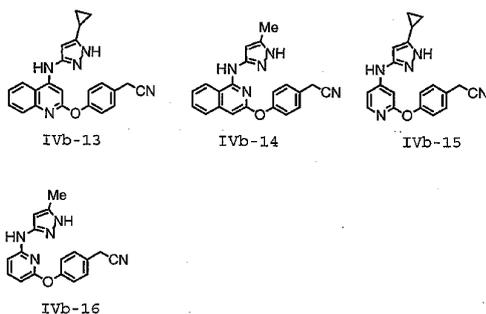
Table 10.



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-182-



In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IVb and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IVb or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IVb or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IVb or a pharmaceutical composition thereof.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-183-

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula IVb or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IVb or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula IVb, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

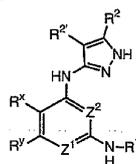
Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IVb, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IVc:

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-184-



IVc

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ is nitrogen or C-R⁸ and Z² is nitrogen or CH, wherein one of Z¹ or Z² is nitrogen;

- 5 R^x and R^y are independently selected from T-R³ or L-Z-R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring
- 10 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- 15 R¹ is T-(Ring D);
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected
- 20 from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- 25 T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-185-

Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

L is -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)-,

5 -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)-, or
-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

10 R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or
R² and R^{2'} are taken together with their intervening
atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or
partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
15 substitutable ring carbon of said fused ring formed by
R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo,
-CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring
nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is
independently substituted by R⁴;

20 R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic), -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, or
25 -OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted group selected from C₁₋₆
aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10
ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
30 atoms;

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
-CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
or -SO₂R⁷;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-186-

- each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
- 5 -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, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -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)-,
- 10 -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- 15 W is -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)-,
- 20 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- each R⁶ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
- 25 heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
- 30 heteroaryl ring; and
- R⁸ is selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (optionally

WO 02/066461

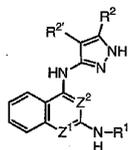
PCT/US01/49139

-187-

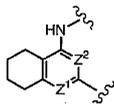
substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
 -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or
 -OC(=O)N(R⁴)₂.

Preferred rings formed by R^x and R^y of formula

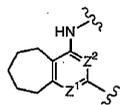
- 5 **IVc** include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or
 partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms,
 wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This
 provides a bicyclic ring system containing a pyridine
 ring. Preferred pyridine ring systems of formula **IVc** are
 10 shown below.



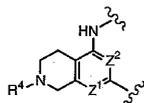
IVc-A



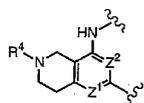
IVc-B



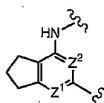
IVc-C



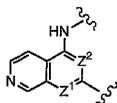
IVc-D



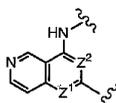
IVc-E



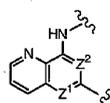
IVc-F



IVc-J



IVc-K

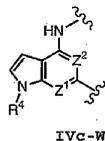
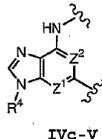
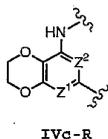
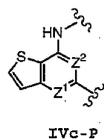


IVc-L

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-188-



More preferred pyridine ring systems of formula IVc include IVc-A, IVc-B, IVc-D, IVc-E, IVc-J, IVc-P, and IVc-V, most preferably IVc-A, IVc-B, IVc-D, IVc-E, and IVc-J. Even more preferred pyridine ring systems of formula IVc are those described above, wherein Z¹ is nitrogen and Z² is CH

Preferred R^x groups of formula IVc include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or isopropyl.

Preferred R^y groups of formula IVc include T-R³ or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene, L is -O-, -S-, or -N(R⁴)-, -C(R⁶)₂O-, -CO- and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR. Examples of preferred R^y groups include 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as

WO 02/066461

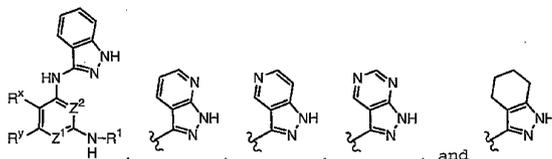
PCT/US01/49139

-189-

dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The ring formed when the R^x and R^y groups of formula IVc are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, R and R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, -SO₂N(R⁴)₂ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group.

The R² and R^{2'} groups of formula IVc may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula IVc compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-190-

Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring of formula IVc include one or more of the following:

- halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 5 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

- When the pyrazole ring system of formula IVc is
 10 monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl,
 15 methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When Ring D of formula IVc is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

- 20 When Ring D of formula IVc is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl,
 25 cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

- On Ring D of formula IVc, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R,
 30 -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂,
 -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, and
 -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-192-

ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;

(b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;

5 (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and

(d) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen, or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

10 More preferred compounds of formula IVC have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

(a) R^y is T-R³ or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is selected from -R, -OR,

15 or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl; or R^x and R^y

20 are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring,

wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each

25 substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;

(b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;

30 (c) R² is -R and R^{2'} is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-193-

(d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or $-N(R^4)_2$,
 wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6}
 aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl,
 or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-,
 or $-N(R^4)-$.

Even more preferred compounds of formula IVc
 have one or more, and more preferably all, of the
 features selected from the group consisting of:

(a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl,
 cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido
 and R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl,
 pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl,
 piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl,
 isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino,
 alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or
 dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally
 substituted phenyl, or methoxymethyl; or R^x and
 R^y are taken together with their intervening
 atoms to form a benzo, pyrido, piperidino, or
 cyclohexo ring, wherein said ring is optionally
 substituted with -halo, -R, -OR, -COR, $-CO_2R$,
 $-CON(R^4)_2$, -CN, $-O(CH_2)_{2-4}N(R^4)_2$, $-O(CH_2)_{2-4}R$, $-NO_2$,
 $-N(R^4)_2$, $-NR^4COR$, $-NR^4SO_2R$, or $-SO_2N(R^4)_2$, wherein
 R is hydrogen or an optionally substituted C_{1-6}
 aliphatic group;

(b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and
 Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring
 optionally substituted with one or two groups
 selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$,
 optionally substituted C_{1-6} aliphatic, -OR,
 $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$,
 $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^5)COCH_2N(R^4)_2$,
 $-N(R^5)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^5)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$;

WO 02/066461

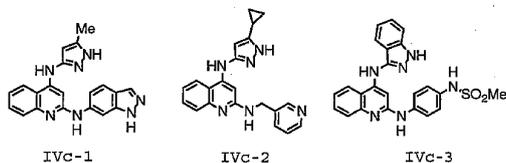
PCT/US01/49139

-194-

- (c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group, and $R^{2'}$ is hydrogen; and
- (d) R^3 is selected from $-R$, $-OR$, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is $-O-$, $-S-$, or $-NH-$; and
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from $-halo$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, $-OR$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)CO_2R$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Representative compounds of formula IVc are shown below in Table 11.

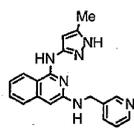
Table 11.



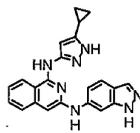
WO 02/066461

PCT/US01/49139

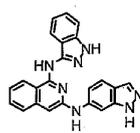
-195-



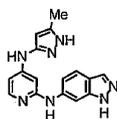
IVC-4



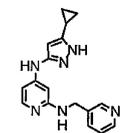
IVC-5



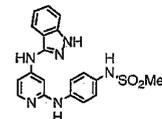
IVC-6



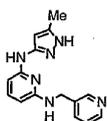
IVC-7



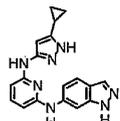
IVC-8



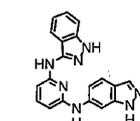
IVC-9



IVC-10



IVC-11



IVC-12

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IVC and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a
10 compound of formula IVC or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-196-

which method comprises administering to the patient a compound of formula IVc or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IVc or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula IVc or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IVc or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula IVc, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

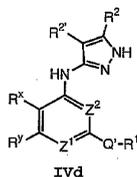
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-197-

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IVc, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IVd:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

- 10 Z¹ is nitrogen or C-R⁸ and Z² is nitrogen or CH, wherein one of Z¹ or Z² is nitrogen;
- Q' is selected from -C(R^{6'})₂-, 1,2-cyclopropanediyl, 1,2-cyclobutanediyl, or 1,3-cyclobutanediyl;
- 15 R^x and R^y are independently selected from T-R³ or L-Z-R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused
- 20 ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- R¹ is T-(Ring D);

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-198-

- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- 10 T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain, wherein when Q' is -C(R⁶)₂- a methylene group of said C₁₋₄ alkylidene chain is optionally replaced by -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, or -NHCO₂-;
- 15 Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;
 L is -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-,
 20 -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or
 25 R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by
 30 R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by R⁴;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-199-

- R³ is selected from -R, -halo, -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 aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
 5 -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁷)₂;
 each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
 each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷;
 15 each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
 20 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
 V is -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-,
 25 -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
 W is -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-,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-200-

$-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,

$-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;

each R^6 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6 groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each $\text{R}^{6'}$ is independently selected from hydrogen or a C_{1-4} aliphatic group, or two $\text{R}^{6'}$ on the same carbon atom are taken together to form a 3-6 membered carbocyclic ring;

each R^7 is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7 on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and

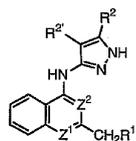
R^8 is selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$.

Preferred rings formed by R^x and R^y of formula IVd include a 5-, 6-, or 7-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms, wherein said R^x/R^y ring is optionally substituted. This provides a bicyclic ring system containing a pyridine ring. Preferred pyridine ring systems of formula IVa are shown below.

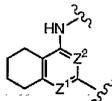
WO 02/066461

PCT/US01/49139

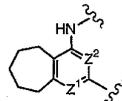
-201-



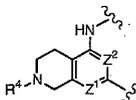
IVd-A



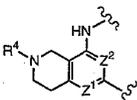
IVd-B



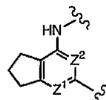
IVd-C



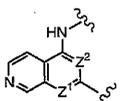
IVd-D



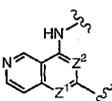
IVd-E



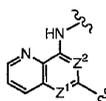
IVd-F



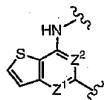
IVd-J



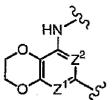
IVd-K



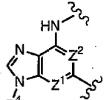
IVd-L



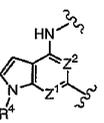
IVd-P



IVd-R



IVd-V



IVd-W

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-202-

More preferred pyridine ring systems of formula IVd include IVd-A, IVd-B, IVd-D, IVd-E, IVd-J, IVd-P, and IVd-V, most preferably IVd-A, IVd-B, IVd-D, IVd-E, and IVd-J. Even more preferred pyridine ring systems of formula IVd include those described above, wherein Z¹ is nitrogen and Z² is CH.

Preferred R^x groups of formula IVd include hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or isopropyl.

Preferred R^y groups of formula IVd include T-R³ or L-Z-R³ wherein T is a valence bond or a methylene, L is -O-, -S-, or -N(R⁴)-, -C(R⁶)₂O-, -CO- and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR. Examples of preferred R^y groups include 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The ring formed when the R^x and R^y groups of formula IVd are taken together may be substituted or unsubstituted. Suitable substituents include -R, halo, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -OR, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-(CH₂)₂₋₄-R, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂, R and R⁴ are as defined above. Preferred R^x/R^y ring substituents include -halo, -R, -OR, -COR,

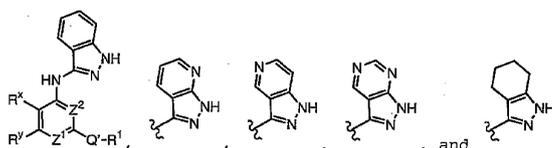
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-203-

$-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{COR}$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ wherein R is hydrogen or an optionally substituted C_{1-6} aliphatic group.

- The R^2 and $\text{R}^{2'}$ groups of formula IVd may be
 5 taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. These are exemplified in the following formula IVd
 10 compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



- Preferred substituents on the $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$ fused ring of formula IVd include one or more of the following:
 -halo, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ alkyl, $-\text{C}_{1-4}$ haloalkyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$
 15 alkyl), $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkyl), $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ alkyl),
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, and $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ alkyl), wherein the $(\text{C}_{1-4}$ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the $(\text{C}_{1-4}$ alkyl) group is methyl.

- 20 When the pyrazole ring system of formula IVd is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group. Examples of such preferred R^2 groups include H, methyl, ethyl, propyl, ,
 25 cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-204-

methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When Ring D of formula IVd is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula IVd is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula IVd, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁴)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, and -N(R⁴)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHt, -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(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄ aliphatic).

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-205-

Preferred R⁸ groups of formula IVd, when present, include R, OR, and N(R¹)₂. Examples of preferred R⁸ include methyl, ethyl, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (piperidin-1-yl)CH₂CH₂O, and NH₂CH₂CH₂O.

5 Preferred Q' groups of formula IVd include -C(R^{6'})₂- or 1,2-cyclopropanediyl, wherein each R^{6'} is independently selected from hydrogen or methyl. A more preferred Q' group is -CH₂-.

10 Preferred formula IVd compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group and R^y is T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- 15 20 25
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit and wherein said methylene unit is optionally replaced by -O-, -NH-, or -S-;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- 30 (d) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen, or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-206-

More preferred compounds of formula IVd have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 5 (a) R^Y is T- R^3 or L-Z- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from -R, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl; or R^X and R^Y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, 10 cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^X and R^Y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed 15 by R^X and R^Y is independently substituted by R^4 ;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- 20 (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring;
- (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R^4)₂, 25 wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -N(R^4)-; and
- 30 (e) Q^1 is -C(R^6)₂- or 1,2-cyclopropanediyl, wherein each R^6 is independently selected from hydrogen or methyl.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-207-

Even more preferred compounds of formula IVD have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido and R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring, wherein said ring is optionally substituted with -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, or -SO₂N(R⁴)₂, wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring optionally substituted with one or two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic, -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, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂;
- (c) R^3 is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, and $R^{2'}$ is hydrogen; and
- (d) R^3 is selected from -R, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, 5-6

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-208-

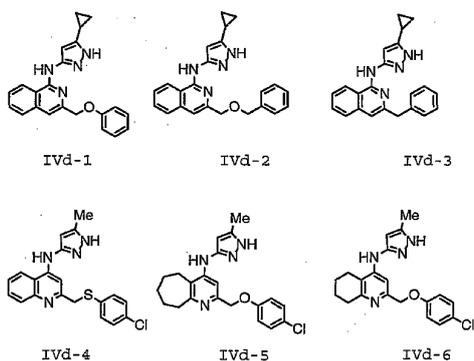
membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-;

- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and

- (f) Q' is -CH₂-.

Representative compounds of formula IVD are shown below in Table 12.

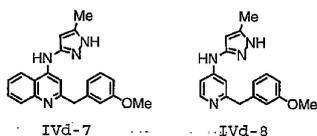
Table 12.



WO 02/066461

PCT/US01/49139

-209-



In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IVd and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IVd or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IVd or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IVd or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula IVd or a pharmaceutical composition thereof. This method

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-210-

is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IVd or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula IVd, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IVd, as described above.

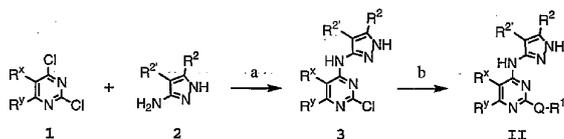
The compounds of this invention may be prepared in general by methods known to those skilled in the art for analogous compounds, as illustrated by the general Schemes I-VII, the general methods that follow, and by the preparative examples below.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-211-

Scheme I



Reagents: (a) EtOH, Et₃N, room temperature; (b) R¹-QH (Q = S, NH or O) or R¹-CH₂-M/catalyst (M is Al or Mg or Sn, catalyst = Pd⁰ or Ni⁰)

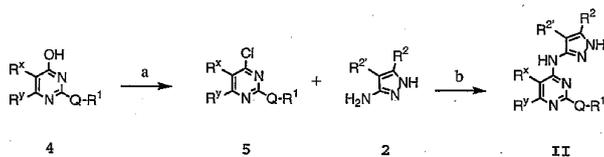
Scheme I above shows a general route for the preparation of the present compounds. The dichlorinated starting material 1 may be prepared using methods similar to those reported in *J. Indian. Chem. Soc.*, 61, 690-693 (1984) or in *J. Med. Chem.*, 37, 3828-3833 (1994). The reaction of 1 with aminopyrazole (or aminoindazole) 2 in a manner as described in *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 10, 11, 1175-1180, (2000) or in *J. Het. Chem*, 21, 1161-1167, (1984) provides the versatile monochloro intermediate 3. Conditions for displacing the chloro group of 3 by R¹-Q will depend on the nature of the Q linker moiety and are generally known in the field. See, for example, *J. Med. Chem*, 38, 14, 2763-2773, (1995) (where Q is an N-Link), or *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 1, 227-229, (1992) (S-Link), or *J. Het. Chem.*, 21, 1161-1167, (1984) (O-Link) or *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 8, 20, 2891-2896, (1998) (C-Link).

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-212-

Scheme II



Reagents: (a) POCl_3 , Pr_3N , 110°C ; (b) EtOH , Et_3N , room temperature.

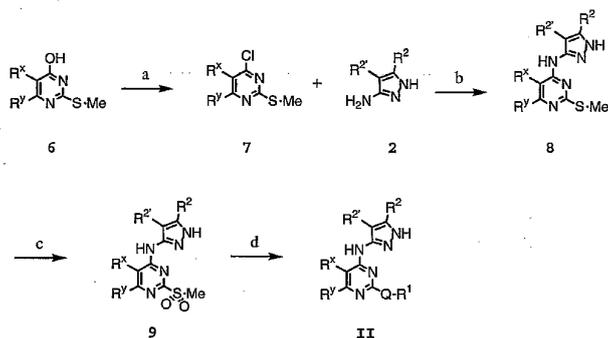
Scheme II above shows an alternative route for the preparation of the present compounds. The starting material 4 may be prepared in a manner similar to that described for analogous compounds. See *Chem. Heterocycl. Compd.*, **35**, 7, 818-820 (1999) (where Q is an N-Link), *Indian J. Chem. Sect. B*, **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), or *Pharmazie*, **43**, 7, 475-476 (1988) (C-Link). The chlorination of 4 provides intermediate 5. See *J. Med. Chem.*, **43**, 22, 4288-4312 (2000) (Q is an N-Link), *Pestic. Sci.*, **47**, 2, 103-114 (1996) (O-Link), *J. Med. Chem.*, **41**, 20, 3793-3803 (1998) (S-Link), or *J. Med. Chem.*, **43**, 22, 4288-4312 (2000) (C-Link). Displacement of the 4-Cl group in intermediate 5 with aminopyrazole (or aminoindazole) 2 to provide compounds of this invention may be performed according to known methods for analogous compounds. See *J. Med. Chem.*, **38**, 14, 2763-2773 (1995) (where Q is an N-Link), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 4, 421-424 (1997) (O-Link), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 8, 703-706 (2000) (S-Link), or *J. Med. Chem.*, **41**, 21, 4021-4035 (1998) (C-Link).

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-213-

Scheme III



Reagents: (a) POCl_3 ; (b) EtOH, Et_3N , room temperature; (c) Oxone; (d) $\text{R}^1\text{-QH}$ (Q = S, NH or O) or $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /catalyst (M is Al or Mg or Sn, catalyst = Pd^0 or Ni^0)

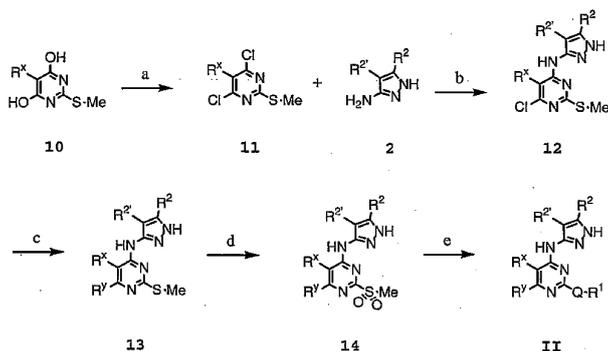
Scheme III above shows another alternative route for preparing the present compounds. The starting material 6 may be chlorinated to provide intermediate 7. Displacement of the 4-chloro group in 7 with aminopyrazole (or aminoindazole) 2 gives intermediate 8 which, upon oxidation of the methylsulfanyl group, provides the methylsulfonyl group 9. The methylsulfonyl group of 9 may be displaced readily with $\text{R}^1\text{-QH}$ to give the desired product I. See *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 5997-6006 (1959) (where Q is an N-Link) or in *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 8, 821-826 (2000) (S-Link).

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-214-

Scheme IV



Reagents: (a) POCl_3 ; (b) EtOH , Et_3N , room temperature; (c) $\text{R}^1\text{-H}$ ($\text{R} = \text{S}$, NH or O); (d) oxone; (e) $\text{R}^1\text{-QH}$ ($\text{Q} = \text{S}$, NH or O) or $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /catalyst (M is Al or Mg or Sn , catalyst = Pd^0 or Ni^0)

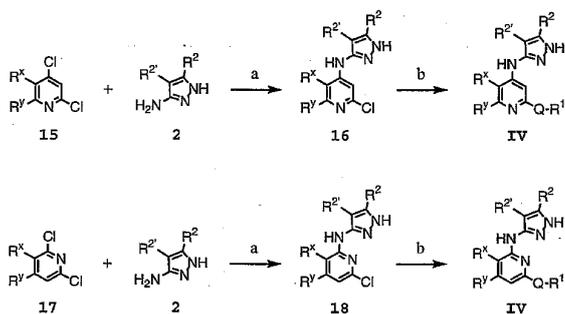
Scheme IV above shows a general route for the preparation of the present compounds wherein R^y is a group attached to the pyrimidine core via a nitrogen, oxygen or sulfur heteroatom. The starting 4,6-dihydroxy-2-methylsulfanylpyrimidine 10 may be prepared as described in *J. Med. Chem.*, 27, 12, 1621-1629 (1984). The chloro groups of intermediate 11 may be displaced sequentially with aminopyrazole (or aminoindazole) 2 and then with another amine (or alcohol or thiol) following procedures similar to those reported in US Patent 2585906 (ICI, 1949). The methylsulfanyl group of 13 may then be oxidized to provide the methylsulfonyl 14. Displacement of the methylsulfonyl group of 14 gives the desired product II.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-215-

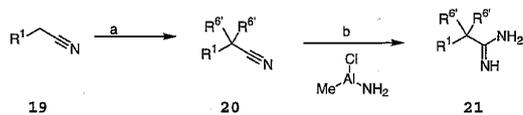
Scheme V



Scheme V above shows general routes for the preparation of compounds of formulae IVa, IVb, IVc, and IVd. Steps (a) and (b) are analogous to the corresponding steps described in Scheme I above. See *Indian J. Chem. Sect. B*, 34, 9, 1995, 778-790; *J. Chem. Soc.*, 1947, 899-905; *J. Chem. Soc.*, 34, 9, 1948, 777-782; and *Indian J. Chem.*, 1967, 467-470.

The synthetic transformations shown in Schemes I-IV above are further illustrated by the following methods.

Scheme VI



WO 02/066461

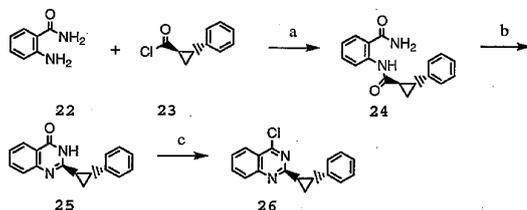
PCT/US01/49139

-216-

Scheme VI above shows a general route for preparing the aryl guanidine intermediate used to prepare compounds where Q is $-C(R^6)_2-$. The mono- or bis-alkylation of 19 at step (a) to prepare compound 20 can be achieved by using methods substantially similar to those described by 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. and Jonczyk, A., *Org Prep Proced Int*, 1995, 27 (3), 355-359; Suzuki, S., *et al*, *Can J Chem*, 1994, 71 (2) 357-361; and Prasad, G., *et al*, *J Org Chem*, 1991, (25), 7188-7190. The method of step (b) to prepare compound 21 from compound 20 can be achieved by using methods substantially similar to those described by Moss, R., *et al*, *Tetrahedron Lett*, 1995, (48), 8761-8764 and Garigipati, R., *Tetrahedron Lett*, 1990, (14), 1969-1972.

The aryl guanidine intermediates prepared according to Scheme VI may then be used to prepare the compounds of this invention by the methods described in the above Schemes I-V and by methods known to one skilled in the art.

Scheme VII



Scheme VII above shows a general method that may be used to prepare compounds of formula II wherein Q

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-217-

is 1,2-cyclopropanediyl. Compound 26 may then be used to prepare the desired amino-pyrazole compounds using the methods described above at Scheme I step (b).

Method A. To a solution of 2,4-
5 dichloroquinazoline (12.69g, 63mmol) and 3-amino-5-methylpyrazole (6.18g, 63mmol) in ethanol (220mL) is added triethylamine (8.13mL, 63mmol) and the reaction mixture is stirred for 3 hours at room temperature. The pale yellow precipitate is then collected by filtration,
10 washed with cold ethanol and dried under vacuum to give (2-chloroquinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

The above-prepared (2-chloroquinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (155 mg, 0.6 mmol) and
15 3-chloroaniline (0.316 mL, 2.99 mmol) are refluxed in tert-butanol (3 mL) over 20 h. The mixture is concentrated in vacuo and the residue is suspended in EtOH/H₂O (1mL/3mL). K₂CO₃ (83 mg, 0.6 mmol) is added and the suspension is stirred for 2h at room temperature.
20 The solid that forms is collected and dried under vacuum to give the product [2-(3-chlorophenylamino)-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method B. Sodium hydride (45 mg, 1.12 mmol) in THF (2 mL) is treated with 3-methoxyphenol (0.94g, 7.6
25 mmol) and the reaction mixture is stirred until effervescence ceases. The THF is removed in vacuo and the above-prepared (2-chloroquinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (150 mg, 0.51 mmol) is added. The reaction mixture is stirred at 100°C for 20 h, then
30 poured into aqueous K₂CO₃ and stirred for 2h at room temperature. The solid that forms is collected and recrystallized from ethanol to give the product [2-(3-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-218-

methoxyphenoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method C. To a solution of 4-hydroxy-2-phenoxyethylquinazoline (2 g, 7.93 mmol) in phosphorus oxychloride (10mL) is added tripropylamine (3.02 mL, 15.8 mmol) and the reaction mixture is heated for 30 minutes at 110°C. The excess phosphorus oxychloride is evaporated in vacuo, the residue is poured on ice cold aqueous NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried, filtered and evaporated. The resulting residue is purified on flash chromatography (SiO₂, hexane /AcOEt gradient) to give 4-chloro-2-phenoxyethylquinazoline.

To a solution of the above 4-chloro-2-phenoxyethylquinazoline (0.5 g, 1.85 mmol) in THF (30 mL) is added 3-amino-5-cyclopropylpyrazole (0.47 g, 3.69 mmol) and the reaction mixture is heated at 65°C for 24 hours. Solvent is evaporated and ethanol is added. A white solid forms and is collected by filtration and dried under vacuum to give (5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxyethyl-quinazolin-4-yl)-amine.

Method D. To a solution of the above-prepared (2-chloroquinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (123 mg, 0.43 mmol) in THF (5 mL) is added NiCl₂(dppp) (12 mg, 2.1·10⁻⁵ mol), followed by 1M benzylmagnesium chloride in THF (2.15 mL, 2.15 mmol). The solution is heated at 50°C for 20 hours and the reaction mixture is then quenched with aqueous NH₄Cl and the product extracted in ethyl acetate. The solvent is evaporated and the residue purified by flash chromatography to yield the desired (2-benzyl-quinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-219-

Method E. A solution of (2-chloroquinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (200 mg, 0.77 mmol) and 4-acetamidothiophenol (644 mg, 3.85 mmol) is refluxed in tert-butanol (3 mL) over a 20 hour period.

5 Diethylether (10 mL) is added to the mixture and a solid forms that is collected by filtration. This solid is suspended in EtOH/H₂O (1mL/3mL), then K₂CO₃ (110 mg, 0.8 mmol) is added and the suspension is stirred for 2h at room temperature. A solid forms and is collected and
10 dried under vacuum to give the product [2-(4-acetamidophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method F. To a solution of 2,4-dichloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (500 mg, 2.46 mmol) and 3-amino-5-cyclopropylpyrazole (303 mg, 2.46 mmol) in DMF
15 (10mL) is added triethylamine (0.357 mL, 2.56 mmol) followed by sodium iodide (368 mg, 2.46 mmol) and the reaction mixture is heated at 90 °C for 20 h. The reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and
20 aqueous saturated NaHCO₃. The organic layer is washed with brine and evaporated in vacuo. The residue is purified by flash chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt gradient) to give (2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

25 The above-prepared (2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine is reacted with 2-naphthalene mercaptan as described in Method L to yield the desired (5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]-amine.
30

Method G. A solution of (5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (110 mg, 0.26 mmol) in a mixture

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-220-

of THF/water (1/1, 10 mL) is treated with 1M LiOH (0.75 mL, 0.75 mmol). The mixture is stirred for 20 hours at room temperature and then neutralized with 1M HCl (0.75 mL, 0.75 mmol). A solid forms and is collected by

5 filtration to afford the desired [2-(3-carboxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method H. A solution of [2-(4-acetamidophenylsulfanyl)-7-methoxy-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (23 mg, $5.54 \cdot 10^{-5}$ mol) in 10 dichloroethane (3 mL) is treated with 1M BBr₃ in dichloromethane (222 μ L, $2.21 \cdot 10^{-4}$ mol). The mixture is heated at 80 °C for 4 hours before 1M BBr₃ in DCM (222 μ L, $2.21 \cdot 10^{-4}$ mol) is added. The reaction mixture is heated 15 at 80 °C for a further 3 hours. The solvent is evaporated and methanol is added to the residue to quench residual BBr₃. The solvent is evaporated in vacuo and this operation repeated 3 times. 1M HCl (2 mL) is added to the solid residue and the suspension stirred at room 20 temperature for 15 hours. The solid is collected by filtration and suspended in a mixture water/EtOH (3/1, 8 mL). The mixture is neutralized with NaHCO₃ and stirred for 2 hours at room temperature. The solid is then collected by filtration, rinsed with water and diethyl 25 ether to give the desired [2-(4-acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxy-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method I. To a solution of [2-(4-acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxy-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (32 mg, $7.87 \cdot 10^{-5}$ mol) in 30 DMF (1 mL) is added potassium carbonate (65 mg, $4.72 \cdot 10^{-4}$ mol) and the reaction mixture is heated to 80 °C. N-(3-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-221-

chloropropyl)morpholine (39 mg, $2.36 \cdot 10^{-4}$ mol) is then added, and the mixture is stirred at 80 °C for 4 hours, cooled to room temperature and the solvent is evaporated. The resulting residue is purified by flash chromatography to afford the desired [2-(4-acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method J. To a solution of [2-(4-acetamido-phenylsulfanyl)-7-nitroquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (147 mg, $3.38 \cdot 10^{-4}$ mol) in methanol (5 mL) is added Pd/C 10% (40 mg) and the reaction mixture is treated with hydrogen at balloon pressure at 45 °C for 20 hours. The catalyst is filtered through a pad of celite which is then washed with dilute HCl. The combined yellow filtrate is evaporated and the resulting solid residue is crystallized from methanol to afford the desired [2-(4-acetamido-phenylsulfanyl)-7-hydroxyaminoquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method K. [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-nitroquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (182 mg, $4.18 \cdot 10^{-4}$ mol) is dissolved in a mixture EtOH/water/AcOH (25/10/1, 36 mL) and the reaction is heated at 90 °C. Iron powder (93 mg) is added and the mixture is stirred at 90 °C for 4 hours, cooled to room temperature and filtered through a pad of celite. The pad is washed with methanol and the combined filtrate is concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography (SiO₂, DCM/MeOH gradient) to give the desired [2-(4-acetamido-phenylsulfanyl)-7-aminoquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-222-

Method L. To a solution of 2,4-dichloro-6-phenyl-pyrimidine (300 mg, 1.33 mmol) and 3-amino-5-methylpyrazole (129 mg, 1.33 mmol) in DMF (7 mL) is added triethylamine (195 μ L, 1.40 mmol) followed by sodium iodide (200 mg, 1.33 mmol) and the reaction mixture is stirred for 15 hours at 90 °C. The resulting solution is partitioned between ethyl acetate and water and the organic phase washed with brine, dried over MgSO₄, then concentrated *in vacuo*. The residue is triturated in methanol and the resulting white solid collected by filtration to afford (2-chloro-6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (236 mg, 62%).

The above prepared (2-chloro-6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (60 mg, 0.21 mmol) is combined with 4-acetamidothiophenol (176 mg, 1.05 mmol) in *tert*-butanol (5 mL) and the mixture heated at reflux for 20 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and aqueous NaHCO₃. The organic layer is washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue is purified by flash chromatography (SiO₂, DCM/MeOH gradient) to afford [2-(4-acetamidophenylsulfanyl)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (74 mg, 85%).

Method M. To a suspension of 4,6-dihydroxymercaptopyrimidine (8 g, 55 mmol) in a mixture of EtOH/water (1/1, 140 mL) is added NaOH (2.33 g, 58.3 mmol) followed by 4-methoxybenzyl chloride (7.90 mL, 58.3 mmol). The solution is stirred for 1.5 hours at 60 °C and then at room temperature for a further 6 hours. The resulting white precipitate is collected by filtration to give 4,6-dihydroxy-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidine.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-223-

The above-prepared 4,6-dihydroxy-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidine (2.5 g, 9.46 mmol) is suspended in POCl₃ (20 mL), and tripropylamine (3.60 mL, 18.9 mmol) is added dropwise to the mixture. The reaction is then heated at 110 °C for 4 hours. The brown solution is cooled to room temperature and the solvent is evaporated. The residue is poured on ice cold NaHCO₃ and the product is then extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over MgSO₄, concentrated *in vacuo* and the residue is purified by flash chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt gradient) to give 4,6-dichloro-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidine.

To a solution of above-prepared 4,6-dichloro-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidine (915 mg, 3.04 mmol) and 3-amino-5-methylpyrazole (310 mg, 3.19 mmol) in BuOH (20 mL) is added diisopropylethylamine (0.56 mL, 3.19 mmol) followed by sodium iodide (455 mg, 3.04 mmol). The reaction mixture is stirred for 15 hours at 120 °C. The solvent is removed *in vacuo* and the residue is purified by flash chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt gradient) to give [6-chloro-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

The above-prepared [6-chloro-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (500 mg, 1.38 mmol) in 1-methylpiperazine (10 mL) is heated at 130 °C for 15 hours. The solvent is then removed *in vacuo* and the residue is purified by flash chromatography (SiO₂, dichloromethane/MeOH gradient) to give the desired product [2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method N. A solution of [2-(4-acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-224-

methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (100 mg, $2.24 \cdot 10^{-4}$ mol) in dichloroethane (5 mL) is treated with 1M BBr₃ in DCM (896 μ L, $8.96 \cdot 10^{-4}$ mol). The mixture is then heated at 80 °C for 4 hours before 1M BBr₃ in DCM (896 μ L, $8.96 \cdot 10^{-4}$ mol) is added. The reaction mixture is then heated at 80 °C for a further 3 hours. The solvent is evaporated and methanol is added to the residue to quench any residual BBr₃. The solvent is evaporated in vacuo and this evaporation step is repeated 3 times. 1M HCl (8 mL) is added to the solid residue and the suspension is stirred at room temperature for 15 hours. The solid is collected by filtration and suspended in a mixture of water/EtOH (3/1, 24 mL). The mixture is neutralized with NaHCO₃ and stirred for 2 hours at room temperature. The solid is then collected by filtration, rinsed with water and with diethyl ether to give [2-(4-acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

To a solution of the above-prepared [2-(4-acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (70 mg, $1.62 \cdot 10^{-4}$ mol) in DMF (3 mL) is added potassium carbonate (134 mg, $9.71 \cdot 10^{-4}$ mol). The reaction mixture is heated to 80°C before 1-dimethylamino-3-chloropropane hydrochloride (77 mg, $4.86 \cdot 10^{-4}$ mol) is added. The mixture is stirred at 80°C for 4 hours, cooled to room temperature and the solvent is evaporated. The residue is purified by flash chromatography to afford the desired product [2-(4-acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenyl]-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method O. To a solution of [6-methoxycarbonyl-2-(4-propionylamino-phenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-225-

methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (2g, 4.85 mmol) in THF (100 mL) is added lithium borohydride (0.32 g, 14.5 mmol). The reaction mixture is stirred at 50°C for 1.5 hours. The reaction is then quenched with dilute HCl and extracted with ethyl acetate. The organic layer is successively washed with aqueous saturated NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄ and evaporated. The solid residue is triturated in ethyl acetate and the resulting white solid is collected by filtration to give the desired product [6-hydroxymethyl-2-(4-propionylamino-phenylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

Method P. To a solution of 4,6-dichloro-2-methylsulfanyl-pyrimidine (5 g, 25.6 mmol) and 3-amino-5-methylpyrazole 2.61 g, 26.9 mmol) in BuOH (60 mL) is added diisopropylethylamine (4.69 mL, 26.9 mmol) followed by sodium iodide (3.84 g, 25.6 mmol). The reaction mixture is stirred for 15 hours at 120 °C. The solvent is then removed in vacuo and the residue is purified by flash chromatography (SiO₂, hexane/AcOEt gradient) to give [6-chloro-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

The above-prepared [6-chloro-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (2.42 g, 9.46 mmol) is heated in morpholine (10 mL) at 130 °C for 15 hours. The solvent is then removed in vacuo and the solid residue is triturated in EtOH and collected by filtration to give [2-methylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

To a suspension of the above-prepared [2-methylsulfanyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (500 mg, 1.63 mmol) in MeOH (10 mL) is added a solution of oxone (3.0 g) in water (10

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-226-

mL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 15 hours and most of the solvent is evaporated. The residue is partitioned between DCM and aqueous saturated NaHCO₃. The organic layer is washed with brine, dried, filtered and evaporated. The residue is triturated in MeOH and the resulting white solid is collected by filtration to give [2-methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

The above-prepared [2-methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (178 mg, 0.52 mmol) and 4-acetamidothiophenol (176 mg, 1.05 mmol) are refluxed in tert-butanol (5 mL) over 20 h. The reaction mixture is cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and aqueous NaHCO₃. The organic layer is washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash chromatography to give the desired product [2-(4-acetamidophenylsulfanyl)-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

In order that the invention described herein may be more fully understood, the following examples are set forth. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting this invention in any manner.

25

SYNTHETIC EXAMPLES

The following HPLC methods were used in the analysis of the compounds as specified in the Synthetic Examples set forth below. As used herein, the term "R_t" refers to the retention time observed for the compound using the HPLC method specified.

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-227-

HPLC-Method A:

Column: C18, 3 μ m, 2.1 X 50 mm, "Lighting" by Jones.
Chromatography.
Gradient: 100% water (containing 1% acetonitrile,
5 0.1% TFA) to 100% acetonitrile (containing 0.1% TFA)
over 4.0 min, hold at 100% acetonitrile for 1.4 min
and return to initial conditions. Total run time 7.0
min. Flow rate: 0.8 mL/min.

10 HPLC-Method B:

Column: C18, 5 μ m, 4.6 X 150 mm "Dynamax" by Rainin
Gradient: 100% water (containing 1% acetonitrile,
0.1% TFA) to 100% acetonitrile (containing 0.1% TFA)
over 20 min, hold at 100% acetonitrile for 7.0 min
15 and return to initial conditions. Total run time
31.5 min. Flow rate: 1.0 mL/min.

HPLC-Method C:

Column: Cyano, 5 μ m, 4.6 X 150 mm "Microsorb" by
20 Varian.
Gradient: 99% water (0.1% TFA), 1% acetonitrile
(containing 0.1% TFA) to 50% water (0.1% TFA), 50%
acetonitrile (containing 0.1% TFA) over 20 min, hold
for 8.0 min and return to initial conditions. Total
25 run time 30 min. Flow rate: 1.0 mL/min.

HPLC-Method D:

Column: Waters (YMC) ODS-AQ 2.0x50mm, S5, 120A.
Gradient: 90% water (0.2% Formic acid), 10%
30 acetonitrile (containing 0.1% Formic acid) to 10%
water (0.1% formic acid), 90% acetonitrile
(containing 0.1% formic acid) over 5.0 min, hold for

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-228-

0.8 min and return to initial conditions. Total run time 7.0 min.

Flow rate: 1.0 mL/min.

- 5 HPLC-Method E: ...
Column: 50x2.0mm Hypersil C18 BDS;5 μ m
Gradient: elution 100% water (0.1% TFA), to 5% water (0.1% TFA), 95% acetonitrile (containing 0.1% TFA) over 2.1 min, returning to initial conditions after 2.3 min.
10 Flow rate: 1 mL/min.

Example 1 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanyl-quinazolin-4-yl)-amine (IIa-1): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp >300°C (dec.); ^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 (solid) 3259, 3170, 3109, 1618, 1594, 1565, 1525, 1476; MS 334.0 (M+H)⁺

Example 2 [2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-2): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp 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 (solid) 1627, 1606, 1557, 1484, 1473, 1433, 1400, 1339, 1286, 1219; MS 368.0 (M+H)⁺

30 Example 3 [2-(2,4-Dichlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-3): Prepared in

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-229-

a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp 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 (solid) 1623, 1610, 1551, 1488, 1435, 1410, 1339, 1284, 1217; MS 402.0 (M+H)⁺

Example 4 [2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-4): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp 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 (solid) 1622, 1598, 1552, 1492, 1404, 1340, 1292, 1249, 1219, 1171, 1161; MS 364.1 (M+H)⁺

Example 5 [2-(2-Ethylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-5): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp 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 (solid) 3262, 2967, 1632, 1605, 1558, 1492, 1434, 1403, 1344, 1294, 1224, 1162; MS 362.1 (M+H)⁺

Example 6 [2-[2,4-Bis(trifluoromethyl)phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-6): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp >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

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-230-

(2H, s), 8.66 (1H, d), 10.73 (1H, br s); IR (solid) 1628, 1603, 1577, 1548, 1512, 1493, 1448, 1417, 1354, 1275, 1196, 1124; MS 470.1 (M+H)⁺

5 Example 7 [2-(2-Chlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-
(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-7): Prepared in a
manner similar to the above described Method E to afford
a pale yellow solid, mp 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
10 (1H, d), 7.83 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.62 (1H, d), 10.97
(1H, br s); IR (solid) 1621, 1603, 1569, 1544, 1491,
1448, 1400, 1376, 1336, 1288, 1208; MS 368.0 (M+H)⁺

Example 8 [2-(2,3-Dichlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-
15 yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-8): Prepared in
a manner similar to the above described Method E to
afford a pale yellow solid, mp >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
20 s); IR (solid) 1632, 1609, 1561, 1532, 1492, 1432, 1400,
1380, 1345, 1298, 1228, 1162, 1125; MS 402.0 (M+H)⁺

Example 9 [2-(3-Chlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-
(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-9): Prepared in a
25 manner similar to the above described Method E to afford
a pale yellow solid, mp 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
(solid) 1628, 1611, 1551, 1487, 1432, 1410, 1341, 1292,
30 1217, 1165; MS 368.0 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-231-

Example 10 [2-(1-Methylimidazol-2-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-10): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off white solid, mp 255-256°C; ¹H NMR (DMSO) δ

5 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 (solid)
1628, 1565, 1550, 1532, 1492, 1430, 1376, 1333, 1292,
1278, 1211; MS 338.2 (M+H)⁺

10

Example 11 [2-(2-Hydroxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-11): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp 273-275°C; ¹H NMR (DMSO) δ

15 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
(solid) 1623, 1597, 1552, 1485, 1442, 1404, 1354, 1341,
1289, 1221, 1165; MS 350.1 (M+H)⁺

20

Example 12 [2-(2,4-Difluorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-12): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp 256-258°C; ¹H NMR (DMSO)

25 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 (solid) 1626, 1608, 1556, 1482, 1409,
1341, 1288, 1270, 1219, 1162, 1140; MS 370.1 (M+H)⁺

30

Example 13 [2-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-13): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp 229-232°C; ¹H NMR (DMSO) δ

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-232-

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 (solid)
1625, 1607, 1551, 1503, 1436, 1404, 1342, 1290, 1254,
5 1237, 1218, 1161, 1137; MS 394.1 (M+H)⁺

Example 14 [2-(3-Methylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-
(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-14): Prepared in a
manner similar to the above described Method E to afford
10 a pale yellow solid, mp 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 (solid) 1617, 1587, 1558, 1496,
14414, 1387, 1341, 1283, 1221, 1162, 1140; MS 348.1 (M+H)⁺
15

Example 15 [2-(2-Methoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-
(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-15): Prepared in a
manner similar to the above described Method E to afford
a pale yellow solid, mp 237-239°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.07
20 (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 (solid) 1632, 1606,
1561, 1480, 1430, 1405, 1344, 1292, 1276, 1251, 1224; MS
364.1 (M+H)⁺
25

Example 16 [2-(2-Naphthalenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-
(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-16): Prepared in a
manner similar to the above described Method E to afford
a pale yellow solid, mp 267-270°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.05
30 (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),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-233-

11.28 (1H, br s); IR (solid) 1624, 1606, 1550, 1487, 1435, 1407, 1341, 1285, 1216, 1158; MS 384.1 (M+H)⁺

Example 17 [2-(2,6-Dichlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-17): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale brown solid, mp >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 (solid) 1618, 1599, 1565, 1533, 1486, 1424, 1401, 1361, 1344, 1285, 1246, 1216, 1188, 1172; MS 402.0 (M+H)⁺

Example 18 [2-(3,4-Dichlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-18): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale yellow solid, mp 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 (solid) 1628, 1607, 1556, 1488, 1436, 14412, 1399, 1367, 1341, 1288, 1216, 1166; MS 402.0 (M+H)⁺

Example 19 [2-(Benzimidazol-2-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-19): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a pale grey solid, mp 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 (solid) 1618, 1606, 1569, 1537, 1487, 1411, 1395, 1369, 1343, 1288, 1273, 1170; MS 374.1 (M+H)⁺

Example 20 [2-(2-Aminophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-20): Prepared in a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-234-

manner similar to the above described Method E to afford a bright yellow solid, mp 257-259°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.11-2.30 (3H, 2xbr 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 (solid) 1623, 1591, 1567, 1538, 1496, 1483, 1410, 1351

Example 21 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanyl-quinazolin-4-yl)-amine (IIa-21): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a yellow solid, mp 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 (solid) 1629, 1606, 1577, 1546, 1509, 1484, 1438, 1413, 1370, 1291, 1219; MS 360.3 (M+H)⁺

Example 22 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-22): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 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 (solid) 1724, 1617, 1593, 1567, 1526, 1478, 1432, 1400, 1361, 1343, 1283, 1260, 1218, 1169, 1128; MS 418.3 (M+H)⁺

Example 23 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-23): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 241-243°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.55-0.63 (2H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 1.67-1.79

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-235-

(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 (solid) 1617, 1594, 1568, 1529, 1480, 1401,
1344, 1287, 1176, 758, 665, 656; MS (M+H)⁺

5

Example 24 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-
methoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-24):

Prepared in a manner similar to the above described
Method E to afford a white solid, mp 232-234°C; ¹H NMR

10 (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
(solid) 3100, 1618, 1592, 1567, 1527, 1477, 1402, 1345,
15 1284, 1246, 1231, 1171, 1041, 1001, 969, 826, 761, 692,
667; MS (M+H)⁺

Example 25 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-
dimethoxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-25):

20 Prepared in a manner similar to the above described
Method E to afford a white solid, mp 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),
25 7.77 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.45 (1H, s), 12.04 (1H, m);
IR (solid) 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)⁺

30

Example 26 [2-(3-Carboxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-
(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-26): Prepared
from IIa-22 according to Method G to afford a yellow

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-236-

solid, mp >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 (solid) 1702, 1626, 1609, 1559, 1490, 1412, 1355, 1293, 1222, 1170; MS 404.7(M+H)⁺

Example 27 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-27): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 and 11.88 (1H, 2 x br s); IR (solid) 1615, 1592, 1562, 1527, 1476, 1398, 1366, 1287, 1240, 1216, 1167, 1158, 1142, 1128, 996, 965; MS 410.7(M+H)⁺

Example 28 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2,4-difluorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-28): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 250-253°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.74 (1H, m), 5.67 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.53-7.81 (2H, brm), 8.55 (1H, m), 10.47 and 12.10 (1H, 2 x br s); IR (solid) 1614, 1598, 1565, 1525, 1479, 1423, 1398, 1366, 1345, 1285, 1267, 1243, 1213, 1168, 1143, 1114, 1026, 995, 968; MS 396.6(M+H)⁺

Example 29 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl]-amine (IIa-29): Prepared in a manner similar to the

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-237-

above described Method F to afford a white solid, mp 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 (solid) 1594, 1561, 1514, 1477, 1423, 1333, 1279, 1251, 990, 808, 744, 657, 651; MS 414.7(M+H)⁺

10 Example 30 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2,3-dichlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-30):

Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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), 15 7.86 (2H, d), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, s), 12.04 (1H, s); IR (solid) 1616, 1601, 1570, 1528, 1486, 1432, 1400, 1367, 1335, 1285, 1246, 1210, 1159, 1146, 1051, 1033, 1021, 997; MS 428.6(M+H)⁺

20 Example 31 [2-(3-Chlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]- (5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-31): Prepared

in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 235-238°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.58 (2H, d), 0.92 (2H, d), 1.75 (1H, m), 5.71 (1H, s), 25 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 (solid) 1616, 1593, 1562, 1528, 1479, 1456, 1406, 1367, 1343, 1286, 1244, 1216, 1176, 1067, 1051, 997; MS 394.7(M+H)⁺

30

Example 32 [2-(2-Chlorophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]- (5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-32): Prepared

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-238-

in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 (solid) 1619, 1596, 1564, 1529, 1480, 1446, 1398, 1370, 1343, 1289, 1246, 1218, 1165, 1148, 1089, 1054, 1030, 997; MS 394.7(M+H)⁺

10 Example 33 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-dimethylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-33):

Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 255-256°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.56 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.67 (1H, m), 2.26 and 2.29 (6H, 2 x 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 and 12.06 (2H, 2 x br s); IR (solid) 1617, 1596, 1569, 1526, 1479, 1459, 1404, 1366, 1343, 1287, 1243, 1218, 1167, 1145, 1017, 996, 966; MS 388.3(M+H)⁺

20

Example 34 [2-(Benzimidazol-2-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-[5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIa-34):

Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 and 13.17 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1617, 1601, 1572, 1532, 1485, 1402, 1374, 1341, 1290, 1273, 1209, 1168, 1024, 1010, 965; MS 400.2(M+H)⁺

30

Example 35 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-239-

(IIa-35): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 and 12.11 (2H, 2 x br s); IR (solid) 1721, 1712, 1616, 1596, 1572, 1564, 1523, 1481, 1435, 1404, 1360, 1346, 1277, 1181, 1114, 1106, 996, 971; MS 418.2(M+H)⁺

10

Example 36 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-[5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIa-36):

Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 and 11.98 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1665, 1618, 1607, 1586, 1572, 1564, 1529, 1482, 1387, 1343, 1320, 1287, 1243, 1221, 1162, 1005, 968; MS 417.2(M+H)⁺

20

Example 37 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-1-ylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IIa-37):

Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 (solid) 1615, 1592, 1567, 1528, 1483, 1401, 1362, 1343, 1285, 1242, 1219, 1173, 998, 963; MS 410.2(M+H)⁺

25

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-240-

Example 38 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-38): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 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 (solid) 1662, 1620, 1599, 1572, 1531, 1438, 1397, 1370, 1358, 1341, 1323, 1312, 1278, 1265, 1245, 1216, 1161, 1006, 966; MS 391.2(M+H)⁺

Example 39 [2-(4-Methanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-39): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 (solid) 1621, 1602, 1584, 1567, 1528, 1486, 1351, 1287, 1253, 1207, 1179, 1102, 1091, 983; MS 427.0(M+H)⁺

Example 40 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-methoxy-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-40): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 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 (solid) ; MS 421.2(M+H)⁺

Example 41 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-241-

yl)-amine (IIa-41): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 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 (solid) 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)⁺

Example 42 [2-(4-Methoxycarbonylphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-42): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 (solid) 1718, 1618, 1599, 1568, 1531, 1481, 1434, 1395, 1362, 1342, 1286, 1247, 1216, 1156, 1116, 1018, 1003, 968 ; MS 392.2(M+H)⁺

Example 43 [2-(4-Carboxyphenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-43): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 (solid) 1623, 1605, 1574, 1560, 1533, 1490, 1401, 1349, 1318, 1285, 1249, 1216, 1174, 1131, 1088, 1018; MS 378.2(M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-242-

Example 44 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-methoxy-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-44): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 247-249°C; ¹H NMR (DMSO) 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 (solid) 3234, 3052, 2938, 1673, 1618, 1591, 1536, 1481, 1459, 1390, 1372, 1345, 1317, 1267, 1249, 1158, 1058, 985, 830; MS 421.2(M+H)⁺

Example 45 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-45): Prepared from IIa-74 according to Method I to afford an off-white solid, mp 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 (solid) 1673, 1614, 1591, 1532, 1486, 1391, 1336, 1254, 1109, 1063, 995; MS 534.2(M+H)⁺

Example 46 [2-(4-Bromophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-46): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp >300°C; 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 and 12.12 (2H, 2 x br s); IR (solid) 1615, 1597, 1565, 1525, 1478, 1396, 1362, 1339, 1285, 1218, 1158, 1034, 1009, 967; MS 412.1/414.1(M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-243-

Example 47 [2-(3-Bromophenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-
(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-47): Prepared in a
manner similar to the above described Method E to afford
an off-white solid, mp 280-281°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.12
5 (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 and 12.11
(2H, 2 x br s); IR (solid) 1617, 1600, 1567, 1530, 1483,
1399, 1362, 1342, 1282, 1200, 1168, 1054, 1034, 1005,
967; MS 412.2/414.2(M+H)⁺

10

Example 48 [2-(4-Isopropanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-
quinazolin-4-yl]- (5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-
48): Prepared in a manner similar to the above described
Method E to afford a white solid, mp 294-297°C; ¹H NMR
15 (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 (solid) 1613, 1593, 1560, 1530,
1482, 1384, 1364, 1346, 1320, 1290, 1265, 1243, 1216,
20 1169, 1141, 1084, 1056, 1019, 999, 969, 916; MS
455.2(M+H)⁺

Example 49 [2-(4-Isobutyrylamino-phenylsulfanyl)-
quinazolin-4-yl]- (5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-
25 49): Prepared in a manner similar to the above described
Method E to afford an off-white solid, mp 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 and 12.04
30 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1704, 1680, 1617, 1590, 1566,
1516, 1481, 1395, 1358, 1341, 1286, 1247, 1214, 1155,
1052, 1032, 1006, 969; MS 419.3(M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-244-

Example 50 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-propionylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-amine

(IIa-50): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 and 12.04 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1654, 1621, 1599, 1571, 1527, 1476, 1398, 1358, 1341, 1286, 1244, 1216, 1155, 1006, 969; MS 405.3(M+H)⁺

Example 51 [2-(4-cyclopropanecarbonylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]- (5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

(IIa-51): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 and 12.03 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1664, 1614, 1591, 1560, 1526, 1480, 1432, 1390, 1344, 1288, 1240, 1194, 1177, 1152, 997; MS 417.2(M+H)⁺

Example 52 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-8-

hydroxyquinazolin-4-yl]- (5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-52): tan solid, mp 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 (solid) 3295, 3272, 3181, 3109, 1654, 1591, 1527, 1482, 1459, 1386, 1368, 1314, 1268, 1141, 1077, 991, 814; MS 407.2(M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-245-

Example 53 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-nitroquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

(IIa-53): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a yellow solid; 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 (solid); MS 436.2(M+H)⁺

10

Example 54 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(propane-1-sulfonylamino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-amine

(IIa-54): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 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 (solid) 1615, 1594, 1563, 1530, 1481, 1389, 1362, 1346, 1325, 1291, 1245, 1147, 969; MS 455.2(M+H)⁺

15

Example 55 [2-(4-Ethylsulfonylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

(IIa-55): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 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 (solid) 1615, 1597, 1564, 1532, 1506, 1485, 1455, 1388, 1361, 1347, 1323, 1294, 1218, 1150, 1033, 1016, 998, 968, 918; MS 441.2(M+H)⁺

25

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-246-

Example 56 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-

hydroxyaminoquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-56): Prepared from IIa-53 according to Method J to afford a yellow solid; 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 (solid); MS 422.2(M+H)⁺

10 Example 57 [2-(4-Isobutanecarbonylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-57): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 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 and 12.03 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1737, 1658, 1618, 1599, 1566, 1530, 1483, 1432, 1394, 1364, 1343, 1313, 1287, 1242, 1216, 1167, 1151, 1003, 967; MS 433.2(M+H)⁺

20

Example 58 [2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-

yl)-amine (IIa-58): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 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 (solid) 1701, 1593, 1559, 1515, 1482, 1396, 1365, 1346, 1308, 1288, 1237, 1154, 1051, 1020, 969; MS 449.2(M+H)⁺

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-247-

Example 59 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-

aminoquinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

(IIa-59): Prepared from IIa-53 according to Method K to afford an off-white solid, mp 264-265 °C; ¹H NMR (DMSO) δ

5 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 (solid); MS 406.2(M+H)⁺

10 Example 60 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-[4-(2-morpholin-4-yl-acetylamino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl]-amine

(IIa-60): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 266-267 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.03 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.23

15 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 (solid) 1686, 1598, 1564, 1533, 1515, 1484, 1387, 1362, 1348, 1291, 1113, 868, 801, 773; MS 476.4(M+H)⁺

20

Example 61 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-

methylsulfonylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-

amine (IIa-61): Prepared in a manner similar to the above

described Method E to afford a white solid, mp 235-238°C;

25 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 (solid) 1621, 1605, 1573, 1532, 1494, 1455, 1375, 1342, 1316, 1290,

30 1232, 1143, 1113, 985, 972; MS 453.3(M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-248-

Example 62 [2-(4-Amino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-
(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-62): Prepared in a
manner similar to the above described Method E to afford
an off-white solid, mp >300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.16 (3H,
5 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
(solid) 1615, 1591, 1561, 1532, 1495, 1480, 1387, 1363,
1344, 1288, 1244, 1148, 966; MS 349.2(M+H)⁺

10 Example 63 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-
yl]-(2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-63): Prepared in a
manner similar to the above described Method E to afford
a white solid, 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
15 (1H, s), 12.38 (1H, s); IR (solid); MS 377.4(M+H)⁺

Example 64 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(4-morpholin-
4-yl-butylamino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-amine
(IIa-64): Prepared in a manner similar to the above
20 described Method E to afford a white solid, mp 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 (solid); MS 504.3(M+H)⁺

25 Example 65 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-{2-[4-(2-morpholin-
4-yl-ethylcarbamoyl)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-
amine (IIa-65): Prepared in a manner similar to the above
described Method E to afford a white solid, mp 246-248°C;
30 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

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-249-

(2H, m), 10.45 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (solid) 1637, 1618, 1596, 1568, 1530, 1484, 1396, 1362, 1343, 1286, 1247, 1216, 1159, 1116, 1006, 967; MS 490.3(M+H)⁺

5 Example 66 [8-Methoxy-2-(4-methylsulfonylamino-phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-66): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford an off-white solid, mp 275-277 °C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 3.07 (3H, s), 10 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 (solid) 3379, 1622, 1595, 1531, 1481, 1467, 1344, 1326, 1271, 1248, 1143, 1061, 993, 975, 924, 829; MS 457.2(M+H)⁺

15

Example 67 [2-[4-(2-Dimethylamino-ethylcarbamoyl)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-67): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 192- 20 193°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.42 (2H, t), 3.40 (2H, g), 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 (solid) 1650, 1618, 1593, 1561, 1525, 1481, 1419, 1395, 1361, 1337, 1287, 1247, 25 1214, 1165, 1004, 969; MS 448.3(M+H)⁺

Example 68 [2-[4-(2-Dimethylamino-acetylamino)-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-68): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 241- 30 243°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

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-250-

(1H, t), 7.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.04 (1H, s),
10.42 (1H, s), 11.99 (1H, s).; IR (solid) 1707, 1617,
1601, 1571, 1509, 1485, 1420, 1397, 1365, 1304, 1290,
1243, 1215, 1161, 970, 847, 813, 765, 716, 683, 656; MS
5 434.3 (M+H)⁺

Example 69 [8-Hydroxy-2-(4-methylsulfonylamino-
phenylsulfanyl)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-
yl)-amine (IIa-69): pale green solid, mp 291-293°C; ¹H NMR

10 (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 (solid) 3256, 1596, 1531, 1460, 1392,
1317, 1334, 1296, 1267, 1146, 993, 968, 931, 824; MS
15 443.2 (M+H)⁺

Example 70 {2-[4-(3-Dimethylamino-propylcarbamoyl)-
phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-
yl)-amine (IIa-70): Prepared in a manner similar to the

20 above described Method E to afford a pink solid, mp 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
25 (solid) 1682, 1618, 1595, 1567, 1528, 1484, 1400, 1361,
1344, 1285, 1247, 1219, 1172, 1084, 1006, 969; MS
462.3 (M+H)⁺

Example 71 {2-[4-(3-Dimethylamino-propionylamino)-

30 phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-
yl)-amine (IIa-71): Prepared in a manner similar to the
above described Method E to afford an off-white solid, mp
280°C (dec.); ¹H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.60 (6H, s),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-251-

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 (solid) 1670,
1619, 1598, 1586, 1571, 1534, 1515, 1481, 1397, 1364,
5 1348, 1286, 1178, 1162, 764; MS 448.4 (M+H)⁺

Example 72 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-8-methoxy-
quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine
(IIa-72): Prepared in a manner similar to the above
10 described Method E to afford an off-white solid, mp 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),
15 11.94 (1H, br s); IR (solid) 3250, 1671, 1617, 1595,
1536, 1480, 1460, 1396, 1373, 1335, 1254, 1160, 1131,
1071, 1011, 984, 869, 815; MS 447.4 (M+H)⁺

Example 73 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-(3-
20 dimethylamino-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-
pyrazol-3-yl)-amine (IIa-73): Prepared in a manner
similar to the above described Method E to afford an off-
white solid, mp 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
25 (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 (solid)
3234, 3108, 1675, 1614, 1592, 1531, 1484, 1395, 1371,
1338, 1316, 1253, 1161, 1137, 1062, 1038, 994, 958, 823;
30 MS 492.4 (M+H)⁺

Example 74 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxy-
quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-252-

(IIa-74): Prepared from IIa-40 according to Method H to afford an off-white solid, mp 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), 5 10.06 (1H, s); 10.17 (1H, s), 10.37 (H, s), 11.95 (1H, br s); IR (solid) 1661, 1633, 1594, 1572, 1539, 1492, 1420, 1389, 1359, 1298, 1223, 1176, 1148, 1087, 1026, 1010, 965; MS 407.4(M+H)⁺

10 Example 75 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-dimethylamino-propoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-75): Prepared in a manner similar to the above described Method I to afford an off-white solid, mp 249-250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.90 (2H, 15 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 (solid) 3272, 1677, 1615, 1571, 1558, 1530, 1501, 1434, 1420, 20 1394, 1344, 1320, 1292, 1263, 1222, 1168, 1048, 1034, 1005, 967, 864, 844; MS 492.4(M+H)⁺

Example 76 (2-[4-[2-(tert-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-acetylamino]-phenylsulfanyl]-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-25 2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-76): Prepared in a manner similar to the above described Method E to afford a white solid, mp 228-229°C (dec.); ¹H NMR (DMSO) δ 1.37 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.02 + 2.03 (3H, 2xs), 2.88 + 2.90 (3H, 2xs), 4.01 + 4.02 (2H, 2xs), 5.52 + 5.57 (1H, 2xs), 7.47 30 (1H, t), 7.55-7.63 (3H, m), 7.75-7.80 (3H, m), 8.60 (1H, d), 10.28 + 10.30 (1H, 2xs), 10.45 (1H, s), 12.08 (1H, s); IR (solid) 1698, 1683, 1653, 1617, 1594, 1559,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-253-

1538, 1532, 1507, 1488, 1457, 1418, 1397, 1364, 1346,
1307, 1287, 1246, 1151, 842, 827, 759; MS 520.4 (M+H)⁺

Example 77 {2-[4-(2-Methylamino-acetylamino)-
5 phenylsulfanyl-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-
yl)-amine (IIa-77): Prepared in a manner similar to the
above described Method E to afford a white solid, mp 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),
10 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 (solid) 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)⁺

15
Example 78 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-8-fluoro-
quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIa-
78): Prepared in a manner similar to the above described
Method E to afford a white solid, mp 257-259°C; ¹H NMR
20 (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); ¹⁹F NMR (DMSO) δ -127.3; IR
(solid) 1690, 1670, 1637, 1609, 1588, 1543, 1519, 1493,
1456, 1434, 1395, 1366, 1332, 1315, 1289, 1254, 1242,
25 1032, 838, 829, 808, 744; MS 409.4 (M+H)⁺

Example 79 (1H-Indazol-3-yl)-(2-phenylsulfanyl-
quinazolin-4-yl)-amine (IIa-79): Prepared in a manner
similar to the above described Method E to afford a white
30 solid. 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

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-254-

(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)⁺

Example 80 [2-[(2-Hydroxyethyl)phenylamino]-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-1): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a brown solid, mp 217°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.05 (2H, t), 5.00 (1H, br s), 5.53 (1H, br s), 7.09 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.34 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (solid) 3395, 3155, 3052, 2934, 1623, 1598, 1577, 1475, 1434, 1393; MS 361.2 (M+H)⁺

Example 81 [2-(Methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-2): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp 154-156°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.03 (3H, s), 3.51 (3H, s), 5.70 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.36-7.25 (3H, m), 7.48-7.37 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.98 (1H, s), 11.91 (1H, s); IR (solid) 1621, 1598, 1578, 1540, 1494, 1473, 1398, 1374; MS 331.0 (M+H)⁺

Example 82 (5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-[N-methyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)amino]-quinazolin-4-yl]-amine (IIc-3): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a yellow solid, mp 177°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.45 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.80 (1H, s), 3.16 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.18 (1H, br s), 7.10 (1H, t), 7.34 (2H, s), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.17 (1H, s); IR (solid) 3104, 2995, 2936, 1618, 1591, 1559, 1541, 1518, 1477, 1409, 1386, 1350, 1300, 1018, 991, 873, 827; MS 372.3 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-255-

Example 83 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylamino-quinazolin-4-yl)-amine (IIC-4): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO @60°C) δ 2.27(3H, s), 6.47(1H, br s), 6.92(1H, m), 7.31(3H, m), 7.53(1H, m), 7.70(1H, m), 7.91(2H, m), 8.37(2H, d), 9.16(1H, br s), 10.05(1H, br s), 12.15(1H, br s); IR (solid) 1623, 1601, 1573, 1541, 1478; MS 317.0 (M+H)⁺

10

Example 84 (2-Benzylamino-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-5): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp 225-227°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.20(3H, s), 4.62(2H, d), 7.18(1H, s), 7.43-7.60(8H, m), 8.22(1H, s), 9.99(1H, br s), 12.05(1H, br s); IR (solid) 1630, 1609, 1578, 1538, 1511; MS 331.0 (M+H)⁺

Example 85 (2-Cyclohexylamino-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-6): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 280°C (dec.); ¹H NMR (DMSO) δ 1.11-1.44(5H, m), 1.56(1H, m), 1.71(2H, m), 1.92(2H, m), 2.26(3H, s), 3.75(1H, s), 6.63(1H, br s), 7.04(1H, s), 7.28(1H, s), 7.51(1H, m), 8.26(1H, s), 9.97(1H, br s), 12.08(1H, br s), 12.75(1H, br s); IR (solid) 2927, 2853, 1619, 1596, 1569, 1522, 1482; MS 323.0 (M+H)⁺

Example 86 [2-(2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-ylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-7): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-green solid, mp

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-256-

>250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 4.15 (4H, m), 6.32 (1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.22 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.66 (1H, s), 8.34 (1H, d), 9.07 (1H, br s), 10.20 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (solid) 3445, 3045, 2968, 2927, 2868, 1618, 1595, 1577, 1559, 1509, 1441, 1377, 1073; MS 375.1 (M+H)⁺

Example 87 (2-Cyclohexylmethylamino-quinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-8): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp 211°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.85-1.30 (5H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.22 (3H, s), 3.19 (2H, s), 6.50-7.00 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.51 (1H, t), 8.26 (1H, br s), 9.97 (1H, br s), 12.04 (1H, br s), 12.75 (1H, br s); IR (solid) 3333, 2927, 2850, 2831, 1627, 1609, 1577, 1540, 1508, 1449, 1422, 1340, 988; MS 337.4 (M+H)⁺

Example 88 [2-(1H-Indazol-6-ylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-9): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 5.93 and 6.89 (1H, 2xbr s), 7.05-8.15 (6H, m), 8.25-8.90 (2H, m), 9.25 and 9.97 (1H, 2xbr s), 10.11 and 10.57 (1H, 2xbr s), 12.15 and 12.80 (2H, 2xbr s); IR (solid) 3456, 3315, 2923, 1613, 1600, 1577, 1549, 1467; MS 357.1 (M+H)⁺

Example 89 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(pyridin-3-ylmethylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-10): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 218°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.20

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-257-

(3H, s), 4.59 (2H, s), 6.30 (1H, br s), 7.10 (1H, s),
7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s),
8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.0 (1H, br s), 12.15 (1H,
br s); IR (solid) 3308, 2945, 2919, 2858, 1623, 1593,
5 1577, 1552, 1501, 1475, 1449, 1383; MS 332.1 (M+H)⁺

Example 90 [2-(3-Chlorophenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-
methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-11): Prepared in a
manner similar to the above described Method A to afford
10 an off-white solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.29 (3H,
s), 5.30-6.98 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, s), 7.51
(1H, s), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.46
(1H, s), 9.35 and 10.00 (1H, 2xbr s), 10.14 and 10.64
(1H, 2xbr s), 12.20 and 12.82 (1H, 2xbr s); IR (solid)
15 3447, 3078, 2945, 2914, 2863, 1618, 1600, 1572, 1549,
1472, 1440, 1403, 1372; MS 351.1 (M+H)⁺

Example 91 [2-(4-Chlorophenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-
methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-12): Prepared in a
20 manner similar to the above described Method A to afford
an off-white solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.27 (3H,
s), 5.20-6.80 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.51
(1H, s), 7.66 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.42 (1H, s), 9.29
and 9.93 (1H, 2xbr s), 10.13 and 10.55 (1H, 2xbr s),
25 12.19 and 12.81 (1H, 2xbr s); IR (solid) 3439, 3057,
2957, 1618, 1600, 1586, 1572, 1550, 1504, 1486, 1431,
1413, 1367; MS 351.1 (M+H)⁺

Example 92 [2-(4-Fluorobenzylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-
30 methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-13): Prepared in a
manner similar to the above described Method A to afford
a white solid, mp 216°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-258-

4.56 (2H, d), 6.30 (1H, br s), 7.05-7.20 (3H, m), 7.31 (1H, d), 7.42 (2H, s), 7.54 (1H, t), 8.32 (1H, s), 10.01 and 10.34 (1H, 2xbr s), 12.09 and 12.75 (1H, 2xbr s); IR (solid) 3333, 2854, 1632, 1609, 1577, 1536, 1508, 1367; MS 349.3 (M+H)⁺

Example 93 [2-[2-(2-Hydroxyethyl)phenylamino]-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-14): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp 222°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.80 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.87 (1H, br s), 5.85 (1H, br s), 7.30-7.53 (5H, m), 7.63 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.68 (1H, d), 10.11 (1H, br s), 11.55 (1H, br s), 12.49 (1H, br s), 13.50 (1H, br s); IR (solid) 3193, 3171, 3111, 3084, 1636, 1577, 1559, 1509, 1486, 1413, 1340, 1058; MS 361.3 (M+H)⁺

Example 94 [2-(4-Cyanomethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-15): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) 2.23 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.28 (1H, br s), 7.41 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.57-7.63 (3H, m), 7.87 (1H, t), 10.70 (1H, s), 11.56 (1H, s), 12.63 (1H, br s), 13.25 (1H, br s); IR (solid) 3294, 3271, 3093, 1641, 1586, 1568, 1550, 1513, 1481, 1413, 1336, 1158, 999; MS 356.2 (M+H)⁺

Example 95 [2-(3-Hydroxymethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-16): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 4.53 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.31 (1H, br s), 7.24 (1H, d), 7.33-7.53 (4H, m), 7.61 (1H, d), 7.86 (1H,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-259-

t), 8.67 (1H, d), 10.61 (1H, br s), 11.52 (1H, br s),
12.59 (1H, br s), 13.10 (1H, br s); IR (solid) 3401,
3209, 3108, 3071, 2975, 2916, 1632, 1609, 1595, 1554,
1485, 1421, 1371, 1348, 1046, 1005, 813; MS 347.3 (M+H)⁺

5

Example 96 [2-(3-Hydroxyphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-
methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-17): Prepared in a
manner similar to the above described Method A to afford
a white solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.22 (3H, s),
10 6.42 (1H, br s), 6.72 (1H, d), 6.97 (2H, s), 7.21 (1H,
t), 7.47 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.67 (1H,
d), 9.76 (1H, s), 10.53 (1H, s), 11.53 (1H, s), 12.58
(1H, br s), 12.99 (1H, br s); IR (solid) 3354, 3027,
2893, 2817, 1654, 1588, 1541, 1490, 1436, 1418, 1332,
15 1154, 1004; MS 333.2 (M+H)⁺

Example 97 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-
phenylamino-quinazolin-4-yl)-amine (IIC-18): Prepared in
a manner similar to the above described Method A to
20 afford an off-white solid, mp 234°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.74
(2H, s), 0.92 (2H, s), 1.91 (1H, s), 5.83 and 6.54 (1H,
2xbr s), 6.94 (1H, t), 7.30 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.65
(1H, s), 7.91 (2H, d), 8.27 (1H, s), 9.13 and 9.77 (1H,
2xbr s), 10.07 and 10.52 (1H, 2xbr s), 12.19 and 12.82
25 (1H, 2xbr s); IR (solid) 3443, 1622, 1595, 1577, 1554,
1486, 1449, 1413, 1376, 1340, 1235, 1171, 988, 806; MS
343.2 (M+H)⁺

Example 98 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-
30 methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-19):
Prepared in a manner similar to the above described
Method A to afford an off-white solid, mp 117°C; ¹H NMR
(DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.90 (1H, m), 2.32

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-260-

(3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.80 (1H, d), 7.20 (1H, t),
7.27 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.43
(1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.44 (1H, s), 12.55 (1H, br
s); IR (solid) 3303, 1618, 1581, 1554, 1536, 1495, 1472,
5 1436, 1413, 1372, 1336, 1240, 990; MS 357.4 (M+H)⁺

**Example 99 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(6-methoxy
pyridin-3-ylamino)-quinazolin-4-yl]-amine**

(IIC-20): Prepared in a manner similar to the above
10 described Method A to afford a pink solid, mp 120°C; ¹H
NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (1H, m),
3.85 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.82 (1H, d), 7.25 (1H,
s), 7.48 (1H, m), 7.66 (1H, t), 8.13 (1H, br s), 8.42
(1H, br s), 8.61 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.48 (1H,
15 br s), 12.55 (1H, br s); IR (solid) 3457, 3439, 1622,
1604, 1577, 1554, 1481, 1422, 1386, 1363, 1272, 1235,
1035, 985, 821; MS 374.2 (M+H)⁺

**Example 100 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(indan-5-
ylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-21):**

20 Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford
a pale brown solid, mp 199-204°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.69
(2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.02 (2H, m),
2.68 (1H, m), 2.83 (3H, m), 6.46 (1H, br s), 7.18 (1H,
25 d), 7.26 (1H, br s), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.75
(1H, br s), 8.45 (1H, br s), 9.70 (1H, br s), 10.60 (1H,
br s), 12.30 and 12.80 (1H, 2xbr s); IR (solid) 1621,
1601, 1572, 1552, 1495, 1474, 1439, 1425, 1408, 1382,
1363, 1319, 1267; MS 383.3 (M+H)⁺

30

**Example 101 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(1H-indol-
6-ylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-22):** Prepared in a
manner similar to the above described Method A to afford

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-261-

a dark brown solid, mp >300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.89 (2H, br s), 1.88 (1H, m), 5.77 and 6.74 (1H, 2xbr s), 6.35 (1H, s), 7.22 (3H, br s), 7.45 (2H, d), 7.65 (1H, s), 8.35 (2H, br s), 8.86, 9.70 and 10.01 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.12 and 12.84 (1H, 3xbr s), 10.94 (s, 1H); IR (solid) 1623, 1603, 1571, 1549, 1495, 1477, 1460, 1419, 1383, 1336, 1264, 1250, 1238; MS 382.4 (M+H)⁺

Example 102 [2-(4-Acetamido-3-methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-23): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp >188°C (dec.); ¹H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.92 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 5.80 and 6.69 (1H, 2xbr s), 7.22 (2H, br s), 7.49 (1H, br s), 7.70 (3H, m), 8.35 (1H, br s), 9.01, 9.59 and 10.01 (1H, 3xbr s), 9.19 (1H, s), 10.53, 12.16 and 12.81 (1H, 3xbr s); IR (solid) 1637, 1624, 1578, 1542, 1502, 1474, 1428, 1403, 1343, 1320, 1307, 1250; MS 414.4 (M+H)⁺

20

Example 103 [2-(4-Chloro-3-methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-24): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a pale brown solid, mp 244-246°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.91 (1H, m), 2.32 (3H, s), 5.89 and 6.63 (1H, 2xbr s), 7.28 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.17, 9.81 and 10.06 (1H, 3xbr s), 10.58, 12.19 and 12.78 (1H, 3xbr s); IR (solid) 1615, 1578, 1549, 1475, 1419, 1397, 1365, 1331, 1296, 1261, 1238, 1187, 1139; MS 391.4 (M+H)⁺

25

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-262-

Example 104 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-ethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-25):

Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a pale brown solid, mp 250-251°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.19 (3H, t), 1.91 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 and 6.64 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.03, 9.66 and 10.05 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.20 and 12.80 (1H, 3xbr s); IR (solid) 1603, 1574, 1546, 1509, 1497, 1474, 1439, 1417, 1386; MS 371.5 (M+H)⁺

Example 105 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-propylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-26):

Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 255-256°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.60 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 and 6.63 (1H, 2xbr s), 7.12 (2H, d), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.01, 9.70 and 10.11 (1H, 3x br s), 10.51, 12.17 and 12.80 (1H, 3xbr s); IR (solid) 1595, 1571, 1545, 1499, 1477, 1442, 1413, 1388; MS 385.6 (M+H)⁺

Example 106 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-[4-(2-hydroxyethyl)phenylamino]-quinazolin-4-yl]-amine

(IIC-27): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a pale brown solid, mp 255-256°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.90 (1H, m), 2.69 (2H, t), 3.60 (2H, q), 4.62 (1H, t), 5.81 and 6.65 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-263-

9.05, 9.69 and 10.02 (1H, 3xbr s), 10.52, 12.17 and 12.79 (1H, 3xbr s); IR (solid) 1632, 1569, 1546, 1483, 1452, 1434, 1402, 1371, 1267, 1231; MS 387.4 (M+H)⁺

5 Example 107 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenethylamino-quinazolin-4-yl)-amine (Iic-28): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.56 (2H, m), 6.29 (1H, br s), 7.01 (1H, t), 7.12-7.38 (6H, m), 7.48 (1H, t), 8.42 (1H, s), 10.91 (1H, br s), 13.11 (1H, br s); IR (solid) 2922, 1650, 1627, 1577, 1550, 1500, 1482, 1395, 1368, 1004, 832; MS 371.3 (M+H)⁺

15 Example 108 [2-(2-Cyclohexylethylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (Iic-29): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.70 (2H, s), 0.80-1.00 (4H, m), 1.05-1.30 (4H, m), 1.30-1.50 (3H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 1.87 (1H, s), 5.40-6.70 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.06 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (solid) 3448, 2920, 2852, 1618, 1600, 1568, 1550, 1486, 1418, 1395, 1367, 1258, 1008, 985; MS 377.4 (M+H)⁺

25

Example 109 [2-(4-Carboxymethoxyphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (Iic-30): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a yellow solid, mp >250°C; ¹H NMR (DMSO) 0.72 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.35 (1H, m), 9.31 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.70 (1H, br s); IR (solid)

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-264-

1663, 1595, 1563, 1509, 1422, 1331, 1240, 1176, 1053,
999; MS 417.3 (M+H)⁺

Example 110 [2-(4-Cyanomethylphenylamino)-quinazolin-4-
5 yll-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-31):
Prepared in a manner similar to the above described
Method A to afford a white solid, mp 222°C; ¹H NMR (DMSO)
δ 0.74 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.97 (2H, s),
5.82 and 6.65 (1H, 2xbr s), 7.29 (3H, m), 7.50 (1H, m),
10 7.66 (1H, m), 7.92 (2H, m), 8.39 (1H, m), 9.21 and 9.85
(1H, 2xbr s), 9.90 and 10.56 (1H, 2xs), 12.19 and 12.80
(1H, 2xbr s); IR (solid) 1641, 1622, 1595, 1581, 1554,
1513, 1486, 1463, 1408, 1372, 985, 821; MS 382.3 (M+H)⁺

15 Example 111 [2-(Benzothiazol-6-ylamino)-quinazolin-4-yl]-
(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-32): Prepared
in a manner similar to the above described Method A to
afford an off-white solid, mp 255-256°C; ¹H NMR (DMSO) δ
0.73 (2H, m), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.83 and 6.63
20 (1H, 2xbr s), 7.27 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.68 (1H,
br s), 7.79 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.41 (1H, br s),
8.97 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 9.58 and 10.10 (1H, 2xbr
s), 10.57, 12.21 and 12.85 (1H, 3xbr s); IR (solid) 1624,
1592, 1575, 1512, 1472, 1411, 1377, 1333, 1244; MS 400.3
25 (M+H)⁺

Example 112 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-
dimethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIc-33):
Prepared in a manner similar to the above described
30 Method A to afford a white solid, mp 245-246°C; ¹H NMR
(DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.90 (2H, br s), 1.90 (1H, m),
2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.77 and 6.63 (1H, 2xbr s),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-265-

7.09 (1H, d), 7.23 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.64 (1H, br s), 8.36 (1H, br s), 9.02, 9.55 and 10.07 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.31 and 12.80 (1H, 3xbr s); IR (solid) 1620, 1600, 1574, 1552, 1497, 1474, 1436, 1416, 1385, 1262; MS 371.5 (M+H)⁺

Example 113 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-phenoxyethylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-34):

Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp 203°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.70 (2H, m), 0.88 (2H, m), 1.87 (1H, m), 3.73 (2H, d), 4.16 (2H, s), 5.75 and 6.70 (1H, 2xbr s), 6.93 (1H, t), 6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.76 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 9.95 and 10.35 (1H, 2xs), 12.13 and 12.75 (1H, 2xbr s); IR (solid) 3434, 1622, 1600, 1572, 1554, 1499, 1476, 1422, 1399, 1385, 1303, 1267, 1226, 1212, 1052, 829; MS 387.4 (M+H)⁺

Example 114 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(thiophen-2-methylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-35): Prepared

in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp 212°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.74 (2H, d), 5.76 and 6.66 (1H, 2xbr s), 6.95 (1H, s), 6.90-7.20 (2H, m), 7.20-8.45 (5H, m), 9.94 and 10.40 (1H, 2xs), 12.13 and 12.71 (1H, 2xbr s); IR (solid) 3444, 2948, 2847, 1622, 1600, 1559, 1500, 1481, 1418, 1390, 1358, 1336, 1313, 1263, 1217, 1185, 1149, 990, 821; MS 363.4 (M+H)⁺

Example 115 [2-(4-Carboxymethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-[5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIC-36):

Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a brown solid, mp >210°C (dec.); ¹H NMR

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-266-

(DMSO) δ 0.64 (2H, br s), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.50 (2H, s), 5.76 and 6.54 (1H, 2xs), 7.19 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.84 (2H, d), 8.37 (1H, m), 10.27 and 12.25 (1H, 2xbr s); IR (solid) 1648, 1591, 1555, 1512, 1489, 1428, 1411, 1374; MS 401.4 (M+H)⁺

Example 116 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(1H-indazol-5-ylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-37):

Prepared in a manner similar to the above described
10 Method A to afford a purple solid, mp 268-271°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.90 (2H, m), 1.88 (1H, m), 5.86 and 6.58 (1H, 2xs), 7.22 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.71 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.37 (2H, s), 8.58, 9.05 and 9.58 (1H, 3xbr s), 10.01, 10.68 and 12.38 (1H, 3xbr s), 12.90
15 (1H, s); IR (solid) 1626, 1605, 1576, 1546, 1512, 1495, 1476, 1447, 1431, 1416, 1393, 1261, 1224; MS 383.3 (M+H)⁺

Example 117 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(pyridin-3-ylmethylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-38):

20 Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a yellow solid, mp 193°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.76, 6.22 and 6.66 (1H, 3xbr s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.44
25 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.00 and 10.32 (1H, 2xs), 12.15 and 12.63 (1H, 2xbr s); IR (solid) 2927, 2850, 1623, 1600, 1577, 1536, 1477, 1418, 1332, 1254, 814; MS 358.3 (M+H)⁺

30 Example 118 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxycarbonylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-39): Prepared in a manner similar to the above

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-267-

described Method A to afford a white solid, mp 228-231°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.88 (3H, s), 5.99 and 6.79 (1H, 2xs), 7.27 (1H, s), 7.46 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.48 (2H, s), 5 9.36, 9.84 and 10.00 (1H, 3xbr s), 10.63, 12.17 and 12.79 (1H, 3xbr s); IR (solid) 1716, 1615, 1591, 1579, 1557, 1473, 1432, 1416, 1379, 1334, 1298, 1276, 1226, 1191, 1142, 1110, 1020, 985; MS 401.3 (M+H)⁺

10 Example 119 [2-(3-Carboxyphenylamino)-quinazolin-4-yl]-
(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-40): Prepared
in a manner similar to the above described Method A to
afford an off-white solid, mp 298-302°C; ¹H NMR (DMSO) δ
0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 7.26 (1H,
15 s), 7.35 (1H, t), 7.50 (2H, d), 7.66 (1H, t), 8.31 (2H,
m), 8.41 (1H, d); IR (solid) 1661, 1597, 1578, 1558,
1517, 1486, 1424, 1385; MS 387.3 (M+H)⁺

Example 120 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-
20 ethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-41):
Prepared in a manner similar to the above described
Method A to afford an off-white solid, mp 186-188°C; ¹H
NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.22 (3H,
t), 1.90 (1H, m), 2.62 (2H, d), 5.81 and 6.70 (1H, 2 x br
25 s), 6.78 (1H, d), 7.20 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H,
s), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.38 (1H, br s), 9.03,
9.74 and 10.03 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.16 and 12.82
(1H, 3 x br s); IR (solid) 1614, 1580, 1549, 1534, 1493,
1471, 1433, 1409, 1374, 1340, 1240, 1182, 1165, 1138; MS
30 371.3 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-268-

Example 121 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(2,3-dimethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-42):

Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 241-242°C; ¹H

5 NMR (DMSO) δ 0.58 (2H, br s), 0.86 (2H, d), 1.77 (1H, br s), 2.11 (3H, br s), 2.28 (3H, s), 5.77 and 6.14 (1H, 2 x br s), 7.01 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.22 (1H, br s), 7.29 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.49, 8.98 and 9.98 (1H, 3 x br s), 10.48, 12.04 and 12.68 (1H, 3 x br
10 s); IR (solid) 1622, 1603, 1573, 1552, 1495, 1471, 1440, 1428, 1412, 1384, 1268; MS 371.4 (M+H)⁺

Example 122 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3,4-dimethoxyphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-43):

15 Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a grey solid, mp 144°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, s), 0.86 (2H, d), 1.89 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.67 (3H, s), 5.76 (1H, br s), 6.12 (1H, d), 6.31 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.50 (1H,
20 d), 7.68 (1H, t), 8.45 and 9.36 (1H, br s, rotamers), 9.42 and 10.54 (1H, s, rotamers), 12.29 and 12.82 (1H, br s, rotamers); IR (solid) 3331, 3000, 2959, 2931, 2836, 1627, 1604, 1577, 1536, 1509, 1463, 1441, 1418, 1336, 1259, 1232, 1200, 1027; MS 403.8 (M+H)⁺

25

Example 123 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxyphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-44):

Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a grey solid, mp 207-211°C; ¹H NMR

30 (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.91 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.81 and 6.71 (1H, 2 x br s), 6.53 (1H, d), 7.19 - 7.85 (7H, m), 8.34 (1H, s), 9.08, 9.79 and 10.06

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-269-

(1H, 3 x br s), 10.56, 12.16 and 12.82 (1H, 3 x br s); IR (solid) 1611, 1580, 1549, 1533, 1498, 1477, 1430, 1409, 1374, 1337, 1253, 1204, 1180, 1157, 1141, 1041, 1030, 992; MS 373.7 (M+H)⁺

5

Example 124 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylamino-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-yl)-amine (IIc-45):

Prepared in a manner similar to the above described Method C.

10

Example 125 [2-(Biphenyl-3-ylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-46): Prepared in a manner similar to the above described Method A to

afford a pale brown solid, mp 153°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, s), 0.90 (2H, d), 1.89 (1H, m), 5.83 and 6.70 (1H, br s, rotamers), 7.25 (2H, d), 7.32 (2H, m), 7.50 (3H, t), 7.68 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.22 (1H, br s), 8.40 (1H, br s), 9.20 and 9.89 (1H, br s, rotamers), 10.06 and 10.46 (1H, s, rotamers), 12.17 and 12.84 (1H, br s, rotamers); IR (solid) 3333, 1627, 1609, 1581, 1540, 1504, 1472, 1449, 1426, 1335, 1248, 1216, 1102, 988, 819; MS 419.3 (M+H)⁺

Example 126 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-phenylprop-1-ylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIc-47):

Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, mp 189°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.71 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.37 (2H, s), 5.76 and 6.66 (1H, br s, rotamers), 6.95-7.60 (8H, m), 8.10-8.40 (1H, m), 9.89 and 10.30 (1H, br s, rotamers), 12.10 and 12.75 (1H, br s, rotamers); IR (solid) 1622, 1595, 1572, 1545, 1499, 1481, 1417, 1390, 1367, 1048, 997, 829; MS 385.4 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-270-

- Example 127 [2-(4-acetamido-3-methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-48): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a pale brown solid, mp 251°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.04 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.92 and 6.80 (1H, br s, rotamers), 7.22 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.40 (1H, s), 9.05 and 9.74 (1H, br s, rotamers), 9.20 (1H, s), 10.05 and 10.54 (1H, br s, rotamers), 12.15 and 12.82 (1H, br s, rotamers); IR (solid) 3309, 2972, 2936, 1641, 1604, 1577, 1536, 1504, 1468, 1423, 1409, 1377, 1341, 1304, 1259, 1223, 1100, 1009, 864; MS 388.2 (M+H)⁺
- 15 Example 128 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(indan-2-ylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIc-49): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a brown solid, mp 233-234°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.83 (1H, s), 2.91 (2H, m), 3.33 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.07 (1H, br s), 7.00-7.60 (8H, m), 8.29 (1H, s), 10.30 (1H, br s), 12.24 (1H, br s); IR (solid) 3425, 2941, 2836, 1622, 1595, 1572, 1540, 1495, 1476, 1426, 1394, 1248, 1025, 1007, 870, 833; MS 383.3 (M+H)⁺
- 20 Example 129 [2-(3-Methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-50): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 240-242°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.10-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.40 (1H, s), 9.05 and 9.74 (1H, br s, rotamers), 10.07 and 10.55 (1H, br s, rotamers), 12.14 and 12.81 (1H, br s,
- 25
30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-271-

rotamers); IR (solid) 3443, 2914, 2859, 1622, 1586, 1549, 1536, 1481, 1445, 1408, 1372, 1330, 1267, 1239, 1184, 1166, 1139, 993, 838, 806; MS 331.3 (M+H)⁺

5 Example 130 [2-(2-Chloro-5-methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-51): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a grey solid, mp 246-247°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 6.37 (1H, br s), 6.94 (1H, d),
10 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.97 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.42 (1H, br s), 10.17 (1H, br s), 12.19 (1H, br s); IR (solid) 3409, 2918, 2850, 1627, 1591, 1573, 1545, 1513, 1486, 1463, 1418, 1386, 1332, 1291, 1259, 1182, 1000, 827; MS 365.2 (M+H)⁺

15

Example 131 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-[4-(morpholin-1-yl)phenylamino]-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-52): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a grey solid, mp 275-276°C;
20 ¹H NMR (DMSO) δ 0.71, (2H, s), 0.90 (2H, s), 1.89 (1H, s), 3.05 (4H, s), 3.75 (4H, s), 5.78 and 6.61 (1H, br s, rotamers), 6.93 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.50-7.90 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 and 9.58 (1H, br s, rotamers), 10.07 and 10.47 (1H, br s, rotamers), 12.16
25 and 12.81 (1H, br s, rotamers); IR (solid) 3245, 2990, 2972, 2959, 2936, 2918, 1618, 1577, 1559, 1509, 1477, 1445, 1413, 1382, 1264, 1223, 1150, 1109, 1050, 923, 882, 823; MS 428.3 (M+H)⁺

30 Example 132 [2-(Benzothiazol-6-ylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-53): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 236-239°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.25

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-272-

(3H, s), 6.35 (1H, br s), 7.22 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.39 (1H, d), 9.05 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 10.30 (1H, br s), 12.35 (1H, br s); IR (solid) 1622, 1605, 1567, 1546, 1505, 1473, 1441, 1417, 1385, 1341, 1297, 1273, 1253, 1192, 1130; MS 374.1 (M+H)⁺

Example 133 [2-(3,4-Dimethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-54): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 249-251°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.18 (3H, br s), 2.21 (3H, br s), 2.24 (3H, br s), 5.92 and 6.80 (1H, 2 x br s), 7.05 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.46 (1H, br s), 7.64 (3H, br s), 8.37 (1H, br s), 9.00, 9.51 and 9.73 (1H, 3 x br s), 10.12, 10.54 and 12.17 (1H, 3 x br s); IR (solid) 1616, 1582, 1547, 1505, 1473, 1452, 1413, 1368, 1334, 1294, 1246, 1210, 1188, 1170, 1139; MS 345.3 (M+H)⁺

Example 134 [2-(3-Ethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-55): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 238-239°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.25 (3H, br s), 2.61 (2H, q), 5.92 and 6.80 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.21 (2H, br s), 7.48 (1H, br s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.09, 9.58 and 10.10 (1H, 3 x br s), 10.54, 12.26 and 12.81 (1H, 3 x br s); IR (solid) 1619, 1556, 1535, 1471, 1441, 1407, 1377, 1341, 1274, 1246, 1185, 1167, 1139, 995; MS 345.5 (M+H)⁺

Example 135 [2-(3-Methoxyphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-56): Prepared in a

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-273-

manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 212-215°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.25 (3H, br s), 3.77 (3H, s), 5.92 and 6.84 (1H, 2 x br s), 6.55 (1H, d), 7.13 (2H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.41 (1H, br s), 9.10, 9.79 and 10.10 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.13 and 12.82 (1H, 3 x br s); IR (solid) 1610, 1576, 1532, 1494, 1468, 1425, 1337, 1277, 1256, 1201, 1159; MS 347.4 (M+H)⁺

10 Example 136 [2-(4-Acetamido-3-cyanophenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-57): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 294-296°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.08 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.67 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.45 (2H, s), 9.41, 10.35 and 12.18 (2H, 3 x br s), 10.00 (1H, s); IR (solid) 1620, 1583, 1558, 1237, 1508, 1477, 1446, 1413, 1373, 1341, 1292, 1259, 1241, 1180, 1162, 1142, 1105, 1030, 1000; MS 399.2 (M+H)⁺

Example 137 [2-(2-Methoxybiphenyl-5-ylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-58): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid, 222-223°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.22 (3H, s); 3.75 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 8.30-8.50 (1H, m); IR (solid) 1625, 1604, 1574, 1556, 1496, 1473, 1444, 1403, 1384, 1258, 1234, 1182, 1018, 824, 806, 755, 698; MS 423.4 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-274-

Example 138 [2-(4-Acetamidophenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-59): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 253-256°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.25 (3H, br s), 5.92 and 6.77 (1H, 2 x br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (3H, s), 7.63 (1H, s), 7.83 (2H, d), 8.38 (1H, br s), 9.03 and 10.05 (1H, 2 x br s), 9.81 (1H, s), 12.13 and 12.80 (1H, 2 x br s); IR (solid) 1669, 1635, 1617, 1574, 1535, 1512, 1486, 1422, 1394, 1366, 1316, 1268, 1231, 1184, 1119, 1101; MS 374.1 (M+H)⁺

Example 139 [2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-phenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-60): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 238-242°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.48 (9H, s), 2.24 (3H, s), 6.23 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.36 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.30 (1H, d), 9.14 (2H, br s), 10.24 and 12.19 (1H, 2 x br s); IR (solid) 1698, 1620, 1555, 1520, 1475, 1443, 1405, 1371, 1310, 1241, 1167, 1055, 996; MS 432.1 (M+H)⁺

Example 140 [2-(4-Cyanophenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-61): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 293-298°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.25 (3H, s), 6.50 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, d), 8.40 (1H, s), 9.76 (1H, br s), 10.34 (1H, br s), 12.33 (1H, br s); IR (solid) 1633, 1605, 1571, 1517, 1505, 1469, 1418, 1337, 1255, 1174, 1000; MS 342.1 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-275-

Example 141 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(6-oxo-6,10b-dihydro-4aH-benzo[c]chromen-2-ylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIc-62): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a pale yellow solid, mp 293-
5 298°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.72 (3H, br s), 6.23 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 7.66 (2H, t), 7.75 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.77 (1H, t), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.58-8.72 (2H, m), 10.55 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.40 (1H, s); IR
10 (solid) 1707, 1629, 1607, 1579, 1540, 1497, 1488, 1471, 1446, 1428, 1417, 1346, 1332, 1298, 1270, 1255, 1207, 1114, 998, 816, 793, 766, 758, 710, 685; MS 435.4 (M+H)⁺

Example 142 [2-(Biphenyl-3-ylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-63): Prepared in a
15 manner similar to the above described Method A to afford a pale brown solid, mp 206-207°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 6.80 (1H, br s), 7.24-7.27 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.48-7.52 (3H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.42 (1H, m), 9.30 (1H, br s), 10.16
20 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (solid) 1593, 1578, 1544, 1498, 1479, 1414, 1384, 1251, 1209, 1003; MS 393.2 (M+H)⁺

Example 143 [2-(4-Methoxycarbonylmethyl-3-methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-64): Prepared in a manner similar to the
25 above described Method A to afford a white solid, mp 245-246°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.99 (0.5H, br s), 6.80 (0.5H, br s), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.61-7.80
30 (3H, m), 8.44 (1H, m), 9.10 (0.5H, br s), 9.78 (0.5H, br s), 10.11 (0.5H, br s), 10.56 (0.5H, br s), 12.18 (0.5H,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-276-

br s), 12.90 (0.5H, br s); IR (solid) 1732, 1710, 1622, 1581, 1554, 1538, 1508, 1490, 1446, 1411, 1371, 1336, 1306, 1257, 1244, 1204, 1146, 1016, 998, 797, 754, 692; MS 403.4 (M+H)⁺

5

Example 144 [2-(4-Carboxymethyl-3-methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

(IIC-65): A solution of [2-(4-methoxycarbonylmethyl-3-methylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-64, 200 mg, 0.5 mmol) in a mixture of methanol/water (3/1, 8 mL) was treated with 1M NaOH (2 mL, 2 mmol). The mixture was heated at 70°C for 2 hours and then neutralised with 1M HCl (2mL, 2 mmol). The solid that formed was collected by filtration to afford the title compound (185 mg, 95%) as a pale yellow solid, mp 245°C (dec.); ¹H NMR (DMSO) δ 2.27 (6H, 2xs), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.62-7.78 (3H, m), 8.42 (1H, d), 9.34 (1H,d), 10.26 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (solid) 1660, 1590, 1562, 1504, 1427, 1385, 810, 776, 751, 693; MS 389.4 (M+H)⁺

Example 145 [2-(4-Aminophenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-66): A solution of [2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-phenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-60, 100 mg, 0.232 mmol) in a mixture of DCM/TFA (5/1, 12 mL) was stirred for 2 hours at room temperature. The solvents were removed *in vacuo* and the residue triturated in aqueous K₂CO₃. The resulting solid was collected by filtration and washed with diethyl ether to afford IIC-66 (69 mg, 90%) as an off-white solid, mp 164-167°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.12 (2H, d), 7.48 (3H, m), 7.58 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.64 (1H, d),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-277-

10.86 (1H, br s), 11.46 (1H, s); IR (solid) 1681, 1512, 1496, 1433, 1415, 1187, 1129; MS 332.4 (M+H)⁺

Example 146 [2-(4-Bromophenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-67): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid, mp 290-293°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.27 (3H, s), 6.71 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.38 (1H, m), 9.28, 10 10.11 and 12.13 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1619, 1572, 1548, 1486, 1436, 1409, 1372, 1238, 1186, 1136, 1071, 997; MS 395.1/397.1 (M+H)⁺

Example 147 [2-(4-Isobutyrylamino-phenylamino)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIC-68): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a yellow solid, mp 176-179°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.11 (6H, d), 2.15 (3H, s), 2.62 (1H, m), 6.25 (1H, br s), 7.41 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.63 (1H, d), 20 7.71 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.00 (1H, s), 10.34 (1H, br s), 11.47 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (solid) 1676, 1653, 1585, 1561, 1512, 1423, 1407, 1312, 1199, 1177, 1128; MS 402.3 (M+H)⁺

Example 148 (5-Ethyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(5-ethyl-2H-pyrazol-3-ylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-69): To a solution of 2,4-dichloroquinazoline (0.5g, 2.51mmol) and 3-amino-5-ethylpyrazole (558 mg, 5.02 mmol) in ethanol (10mL) was added triethylamine (0.35mL, 2.51mmol) and the 30 resulting mixture was stirred for 3 hours at room temperature. The resulting pale yellow precipitate was collected by filtration, washed with cold ethanol and dried under vacuum to afford IIC-69 (306 mg, 35%) as an

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-278-

off-white solid, mp 248-252°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.30 (m, 6H), 2.72 (m, 4H), 6.12 (br. s, 1H), 6.54 and 6.90 (br. s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.78 (d, 1H); IR (solid) 1639, 1602, 1591, 1555, 1418; MS 349.2

5 (M+H)⁺

Example 149 (1H-Indazol-3-yl)-(2-phenylamino-quinazolin-4-yl)-amine (Iic-70): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid; ¹H NMR

10 (DMSO) δ 6.90 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 11.55 (br. s, 1H), 13.15 (s, 1H); MS 353.2 (M+H)⁺

15 Example 150 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(3-trifluoromethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine

(Iic-71): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a pale yellow solid. ¹H NMR

20 (DMSO) δ 7.00 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.61 (br. s, 1H), 11.42 (br. s, 1H), 13.12 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

Example 151 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(4-

25 trifluoromethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine

(Iic-72): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a pale yellow solid. ¹H NMR

30 (DMSO) δ 7.08 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (br. s, 1H), 11.50 (br. s, 1H), 12.20 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-279-

Example 152 [2-(Adamantan-2-ylamino)-quinazolin-4-yl]-
(1H-indazol-3-yl)-amine (IIC-73): Prepared in a manner
similar to the above described Method A to afford a white
solid. ¹H NMR (DMSO) δ 0.83 (br. s, 1H), 0.85 (br. s, 1H),
5 1.44 (m, 4H), 1.55 (m, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.73 (s, 1H),
1.82 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.10 (t, 1H),
7.41 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (d, 1H),
7.69 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.58 (d, 1H),
11.60 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); MS 411.3 (M+H)⁺

10

Example 153 (1H-Indazol-3-yl)-(2-methyl-phenyl-amino-
quinazolin-4-yl)-amine (IIC-74): Prepared in a manner
similar to the above described Method A to afford a white
solid; ¹H NMR (DMSO) δ 3.27 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.93
15 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.36
(m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.37
(d, 1H), 10.11 (s, 1H), 12.71 (s, 1H); MS 367.2 (M+H)⁺

Example 154 [2-(2-Chloro-phenyl)-amino-quinazolin-4-yl]-
20 (1H-indazol-3-yl)-amine (IIC-75): Prepared in a manner
similar to the above described Method A to afford a white
solid. ¹H NMR (DMSO) δ 6.81 (t, 1H), 6.87 (td, 1H), 7.07
(t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.53
(d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.07
25 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.89 (s, 1H); MS
387.1 (M+H)⁺

Example 155 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-
trifluoromethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-amine (IIC-
30 76): Prepared in a manner similar to the above described
Method A to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 7.01 (t,
1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-280-

1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.15 (m, 1H), 11.62 (s, 1H), 13.03 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)⁺

- 5 Example 156 [2-(4-Cyanomethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (IIc-77): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 11.49 (br. s, 1H), 10.38 (br. s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.92 (t, 1H),
10 7.67 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.87 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)⁺.

- Example 157 [2-(4-Chlorophenylamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-78): Prepared in a manner similar to the above described Method C; MS 355.5 (M+H)⁺

- 20 Example 158 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl)-amine (IIc-79): Prepared in a manner similar to the above described Method C; MS 335.3 (M+H)⁺

- 25 Example 159 [2-(Benzimidazol-2-ylamino)-7-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-80): Prepared in a manner similar to the above described Method C; MS 452.0 (M+H)⁺

- 30 Example 160 (7-Benzyl-2-phenylamino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-81): Prepared in a manner similar to the above described Method C; MS 412.1 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-281-

Example 161 [6-Benzyl-2-(4-chlorophenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-82): Prepared in a manner similar to the above described Method C; MS 446.3 (M+H)⁺

5

Example 162 [2-(Benzimidazol-2-ylamino)-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-83): Prepared in a manner similar to the above described Method C; MS 452.2 (M+H)⁺

10

Example 163 (6-Benzyl-2-phenylamino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIc-84): Prepared in a manner similar to the above described Method C; MS 411.9 (M+H)⁺

15

Example 164 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylamino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-amine (IIc-85): Prepared in a manner similar to the above described Method C; MS 322.3 (M+H)⁺

20

Example 165 [2-(4-Cyanomethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-amine (IIc-86):

Prepared in a manner similar to the above described

Method A to afford an off-white solid; ¹H NMR (DMSO) δ

25

13.65 (s, 1H), 12.82 (br. s, 1H), 11.69 (br. s, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.89 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)⁺.

30

Example 166 [2-(4-Cyanobenzylamino)-quinazolin-4-yl]-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl)-amine (IIc-87): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford an off-white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 13.68 (s, 1H),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-282-

12.82 (br. s, 1H), 11.70 (br. s, 1H), 8.55 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.59 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 4.23 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)⁺.

5 Example 167 [2-(4-Cyanomethylphenylamino)-quinazolin-4-yl]-(4-fluoro-1H-indazol-3-yl)-amine (IIC-88): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 13.49 (s, 1H), 11.61 (br. s, 1H), 10.64 (br. s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (dd, 3H), 3.88 (s, 2H); MS 410.1 (M+H)⁺.

15 Example 168 [2-(4-Cyanophenylamino)-quinazolin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (IIC-89): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H), 10.51 (br. s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.65 (d, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (t, 1H); MS 378.2 (M+H)⁺.

25 Example 169 [2-(4-Cyanobenzylamino)-quinazolin-4-yl]-(1H-indazol-3-yl)-amine (IIC-90): Prepared in a manner similar to the above described Method A to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 13.12 (s, 1H), 12.91 (br. s, 1H), 11.60 (br. s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.84 (br. d, 2H), 4.19 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)⁺.

30 Example 170 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-amine (IIB-1): Prepared in a manner similar to the above described

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-283-

Method B to afford a white solid, mp 327-328°C; ¹H NMR (DMSO) δ -0.05-0.07 (2H, m), 0.50-0.68 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 5.68 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.82-8.08 (3H, m), 8.64 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (solid) 1621, 1595, 1575, 1554, 1508, 1480, 1410, 1385, 1320, 1254, 1240, 1212, 1166, 830, 819, 758; MS 394.4 (M+H)⁺

Example 171 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-amine (IIb-2): Prepared in a manner similar to the above described Method B to afford a pale brown solid, mp >300°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.62 (3H, s), 5.65 (1H, s), 7.96 (2H, br s), 7.55 (3H, d), 7.76 (2H, m), 7.92 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d), 10.56 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (solid) 1625, 1601, 1571, 1556, 1479, 1377, 1315, 1250, 1236, 1210, 1159; MS 368.7(M+H)⁺

Example 172 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxy-quinazolin-4-yl)-amine (IIb-3): Prepared in a manner similar to the above described Method B to afford a tan solid, mp 287-290°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.10 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.29 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.46-7.53 (3H, m), 7.85 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.11 (1H, s); IR (solid) 1622, 1602, 1572, 1556, 1542, 1477, 1454, 1402, 1373, 1316, 1249, 1200, 1172, 1158; MS 318.3(M+H)⁺

Example 173 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy)-quinazolin-4-yl]-amine (IIb-4): Prepared in a manner similar to the above described Method B to afford a solid, mp 277-279°C; ¹H NMR

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-284-

(DMSO) δ 0.40-0.50 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.71-1.87 (5H, m), 2.70-2.83 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.12 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR (solid) 1731, 1641, 1614, 1570, 1506, 1495, 1464, 1424, 1362, 1340, 1240, 880, 831, 812, 776, 758; MS 398.4 (M+H)⁺

Example 174 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methylphenoxy)-quinazolin-4-yl]-amine (IIB-5): Prepared in a manner similar to the above described Method B to afford an off-white solid, mp 283-284°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.49-0.53 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.40 (3H, s), 5.82 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.35-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.62 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (solid) 1622, 1604, 1576, 1557, 1483, 1419, 1381, 1319, 1253, 1189, 1158, 997, 842, 789, 763; MS 358.4 (M+H)⁺

Example 175 [2-(3-Methoxyphenoxy)-quinazolin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIB-6): Prepared in a manner similar to the above described Method B to afford a white solid, mp 277-278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.59 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.10 (1H, s); IR (solid) 1623, 1603, 1575, 1556, 1487, 1456, 1430, 1373, 1316, 1253, 1192, 1142, 1046, 1022, 833, 760; MS 348.4 (M+H)⁺

Example 176 [2-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-quinazolin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIB-7): Prepared in a manner similar to the above described Method B to afford an off-white solid, mp 277-278°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.09

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-285-

(3H, s), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.98 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.35-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.70-7.78 (1H, m), 8.63 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.19 (1H, s); IR (solid) 1626, 1603, 1576, 1557, 1509, 1481, 1436, 1409, 1382, 1372, 1318, 1249, 1227, 1195, 1180, 1158, 1120, 1029, 965, 835, 803, 767, 753; MS 378.4 (M+H)⁺

Example 177 [2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIB-8): Prepared in a manner similar to the above described Method B to afford an off-white solid, mp 296-299°C (dec.); ¹H NMR (DMSO) δ 2.13 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.09 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.59 (1H, s); IR (solid) 1602, 1577, 1538, 1508, 1499, 1481, 1455, 1401, 1377, 1323, 1251, 1241, 1169, 1121, 1038, 1022, 951, 935, 863, 813, 752; MS 362.4 (M+H)⁺

Example 178 [2-(3-Methoxycarbonylphenoxy)-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIB-9): Prepared in a manner similar to the above described Method B to afford an off-white solid, mp 269-270°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.88 (1H, s), 7.00-7.90 (7H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 10.65 (1H, s); IR (solid) 1722, 1626, 1605, 1578, 1559, 1507, 1429, 1378, 1317, 1282, 1272, 1255, 1204, 1185, 1096, 1021, 990, 869, 841, 758; MS 362.4 (M+H)⁺

Example 179 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxyethyl-quinazolin-4-yl)-amine (IID-1): Prepared in a manner similar to the above described Method C to afford a pale yellow solid, mp 265-267°C; ¹H NMR (DMSO) δ

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-286-

0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87 (1H, m), 5.19 (2H, s),
6.55 (1H, br s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m),
7.54 (1H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 8.61 (1H, m), 10.45 (1H,
br s), 12.18 (1H, br s); MS 358.4 (M+H)⁺

5

Example 180 (2-Benzyloxymethyl-quinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIId-2): Prepared in a manner similar to the above described Method C to afford a white solid, mp 211-213°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H, m),
10 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.68 (1H, s),
6.71 (1H, s), 7.28-7.54 (6H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.61
(1H, m), 10.41 (1H, s), 12.19 (1H, s); MS 372.3 (M+H)⁺

Example 181 (2-Benzyl-quinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIId-3): Prepared in a manner similar to the above described Method D to afford a white solid, mp 219-221°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.66 (2H, m), 0.95 (2H, m),
1.87 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.55 (1H, m), 10.27 (1H, s), 12.15
20 (1H, s); MS 342.7 (M+H)⁺

Example 182 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-methyl-quinazolin-4-yl)-amine (IIId-4): Prepared in a manner similar to the above described Method C to afford a white
25 solid, mp 289-290°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.31 (3H, s), 2.71
(3H, s), 6.73 (1H, s), 7.75 (2H, q), 8.04 (1H, t), 8.82
(1H, s), 11.94 (1H, s), 12.65 (1H, s); IR (solid) 3266,
1636, 1607, 1579, 1479, 1407, 769, 668; MS 240.4 (M+H)⁺

Example 183 [2-(4-Chlorophenoxymethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIId-5): Prepared in a manner similar

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-287-

to the above described Method C to afford a white solid;
¹H NMR (DMSO) δ 1.58 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m),
2.20 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.00 (2H, m), 5.26 (2H, s),
6.15 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.40 (2H, d), 10.25 (1H, br);
5 MS 384.3 (M+H)⁺.

Example 184 [2-(4-Chlorophenoxymethyl)-5,6,7,8-
tetrahydro-quinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-
amine (IIId-6): Prepared in a manner similar to the above
10 described Method C to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO)
δ 1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.55 (2H, m obscured), 2.75
(2H, m), 5.25 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.08 (2H, d), 7.35
(2H, d), 9.80 (1H, br); MS 370.2 (M+H)⁺.

15 Example 185 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-
(naphthalen-2-ylsulfanyl)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-amine
(IIIfa-1): Prepared in a manner similar to the above
described Method L to afford a white solid, mp 233-234°C;
¹H NMR (DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.56 (2H, br s), 1.17
20 (1H, br m), 5.35 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 7.49 (3H,
m), 7.59 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.88 (2H, m), 8.02 (3H,
m), 8.30 (1H, m), 10.01 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR
(solid); MS 436.7 (M+H)⁺

25 Example 186 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-
methoxycarbonyl-phenylsulfanyl)-6-phenylpyrimidin-4-
yl]-amine (IIIfa-2): Prepared in a manner similar to the
above described Method L to afford a white solid, mp 126-
129°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.87 (2H, m), 1.69
30 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.03 (1H, br s),
7.49 (3H, m), 7.67 (1H, m), 7.87 (2H, m), 7.94 (1H, m),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-288-

8.09 (1H, m), 8.23 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.94 (1H, s);
IR (solid); MS 444.7(M+H)⁺

Example 187 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-

5 (naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIA-3):
Prepared in a manner similar to the above described
Method L to afford a white solid, mp 248-250°C; ¹H NMR
(DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.55 (2H, br s), 0.94 (1H, br
m), 5.31 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.57-7.66 (3H, m),
10 7.99-8.03 (4H, m), 8.25 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.75 (1H,
br s); IR (solid); MS 360.7(M+H)⁺

Example 188 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[5,6-
dimethyl-2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-

15 amine (IIIA-4): Prepared in a manner similar to the above
described Method L to afford a white solid, mp >270°C; ¹H
NMR (DMSO) δ 0.14 (2H, d), 0.45 (2H, d), 0.78 (1H, s),
2.05 (3H, s), 2.27 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.60 (3H, d),
7.99 (3H, d), 8.21 (1H, s), 8.66 (1H, s), 11.60 (1H, s);
20 IR (solid) 1560, 1508, 1478, 1288, 1176, 1109, 994, 809,
740, 669; MS 388.7(M+H)⁺

Example 189 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[5-methyl-2-
(naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIA-5):

25 Prepared in a manner similar to the above described
Method L to afford a white solid, mp 197°C; ¹H NMR (DMSO)
δ 0.21 (2H, d), 0.51 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.08 (3H, s),
5.40 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.92 (1H, s),
7.97 (3H, d), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.70 (1H, s);
30 IR (solid) 1738, 1583, 1563, 1488, 1460, 1364, 1234, 1216,
808, 656; MS 374.2(M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-289-

Example 190 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-methyl-2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIa-6):

Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid, mp 232°C; ¹H NMR (DMSO)

5 δ 0.15 (2H, s), 0.51 (2H, s), 0.92 (1H, s), 2.20 (3H, s), 5.22 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, d), 7.98 (3H, s), 8.24 (1H, s), 9.79 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (solid) 1586, 1508.7, 1485, 1282, 1180, 815, 788, 744, 674, 666; MS 374.2 (M+H)⁺

10

Example 191 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-(morpholin-4-yl)-2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIa-7): To a solution of 2,4,6-

15 trichloropyrimidine (600 mg, 3.27 mmol) and 3-amino-5-cyclopropylpyrazole (403 mg, 3.27 mmol) in EtOH (10 mL) was added triethylamine (456 μL, 3.27 mmol) and the reaction mixture was stirred for 15 hours at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (SiO₂, Hexane/AcOEt gradient) to afford (5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2,6-

20 dichloropyrimidin-4-yl)-amine (705 mg, 80%).

To a solution of (5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2,6-dichloropyrimidin-4-yl)-amine (211 mg, 0.781 mmol) and 2-naphthalenethiol (125 mg, 0.781 mmol) in 25 tert-butanol (5 mL) was added triethylamine (174 μL, 1.25 mmol) and the resulting mixture was heated at reflux for 15 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and aqueous NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, 30 dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (SiO₂, Hexane/AcOEt gradient) to afford [6-chloro-2-(naphthalen-2-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-290-

ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine.

The above formed [6-chloro-2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (70 mg, $1.78 \cdot 10^{-4}$ mol) was dissolved in morpholine (3 mL) and the mixture heated at 120°C for 15 hours. The solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography to afford IIIa-7 (50 mg, 63%) as a white solid, mp 118-120°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.34-0.91 (4H, 4xm), 1.28 and 1.78 (1H, 2xm), 3.32 (2H, m), 3.60 (6H, m), 5.38-6.16 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.19 and 8.23 (1H, 2xs), 9.28 and 9.31 (1H, 2xbr s), 11.71 and 11.84 (1H, 2xbr s); IR (solid); MS 445.2(M+H)⁺

15

Example 192 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIa-8): Prepared in a manner substantially similar to the method describe above for compound IIIb-7 to afford a white solid, mp 113-115°C; ^1H NMR (DMSO) δ 0.35-0.91 (4H, 4xm), 1.31 and 1.78 (1H, 2xm), 2.17 and 2.19 (3H, 2xs), 2.29 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.61 (2H, m), 5.38-6.20 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.17 and 8.23 (1H, 2xs), 9.26 and 9.32 (1H, 2xbr s), 11.71 and 11.85 (1H, 2xbr s); IR (solid); MS 458.3(M+H)⁺

20

25

Example 193 [6-(2,6-Dimethylphenyl)-2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-9): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford an off-white solid, mp 148-152°C; ^1H NMR (DMSO) δ 2.10 (6H, s), 2.26 (3H, d), 5.09 and 6.31 (1H, 2x br s), 7.03 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.59

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-291-

(2H, t), 7.69 (1H, d), 7.99 (3H, d), 8.28 (1H, s); 9.93 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (solid) 2970, 1739, 1436, 1365, 1229, 1217, 1205; MS 438.3(M+H)⁺

5 Example 194 [6-(2-Methylphenyl)-2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIA-10): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid, mp 211-214°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.41 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.26
10 and 6.55 (1H, 2x br s), 7.34 (5H, m), 7.62 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.99 (3H, t), 8.30 (1H, s), 9.97 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (solid) 2356, 1615, 1582, 1483, 1265, 851, 822, 761; MS 424.0(M+H)⁺

15 Example 195 [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIA-11): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid, mp 153-155°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.96
20 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); MS 417.2(M+H)⁺

Example 196 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-amine (IIA-12):
25 Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid, mp 237-239°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.39 (3H, br s), 5.12 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.90 (2H, m), 8.03-8.05 (3H, m), 8.31 (1H, s), 10.00 (1H, s),
30 11.73 (1H, br s); IR (solid) ; MS 410.2(M+H)⁺

Example 197 [2-(4-Isobutyrylamino-phenylsulfanyl)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-292-

(IIIA-13): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford an off-white solid, mp 201-202°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.05-1.13 (6H, m), 1.97 (3H, s), 2.65 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.93 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.78-7.90 (4H, m), 9.99, 10.12 and 11.84 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1676, 1614, 1586, 1573, 1514, 1483, 1395, 1299, 1262, 1242, 1214, 1168, 1089, 988; MS 445.3(M+H)⁺

10 Example 198 [6-(4-Methylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-14): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford an off-white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (4H, m), 2.41 (3H, s), 15 3.46 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 11.87 (1H, s); IR (solid); MS 320.3(M+H)⁺

Example 199 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-phenyl-2-(4-propionylamino-phenylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIA-15): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a pale pink solid, mp 204-206°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.09-1.13 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.88 (2H, 25 m), 9.99, 10.15 and 11.85 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1678, 1623, 1580, 1534, 1496, 1453, 1398, 1307, 1245, 1203, 1119, 1049, 1030, 1004; MS 431.2(M+H)⁺

Example 200 [2-(4-Cyclopropanecarbonylamino-phenylsulfanyl)-6-phenylpyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-16): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford an off-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-293-

white solid, mp 253-255°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.82-0.83 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.00 (3H, s), 5.41 (1H, br s), 6.88 (1H, br s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.89 (2H, m), 9.99, 10.47 and 11.85 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1672, 1621, 1591, 1581, 1573, 1537, 1495, 1448, 1405, 1390, 1312, 1254, 1246, 1202, 1192, 1179, 1119.2, 1005, 959; MS 443.2(M+H)⁺

Example 201 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(6-phenyl-2-[4-(propane-1-sulfonylamino)-phenylsulfanyl]-pyrimidin-4-yl)-amine (IIIa-17): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford an off-white solid, mp 232-235°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.94 (3H, t), 1.71 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.13 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.59 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (solid) 1628, 1587, 1545, 1525, 1496, 1455, 1311, 1255, 1236, 1212, 1186, 1140, 1032, 1001, 934; MS 481.2(M+H)⁺

Example 202 [2-(4-Ethanesulfonylamino-phenylsulfanyl)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-18): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a pale yellow solid, mp 251-254°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.21 (3H, t), 2.12 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.59 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.57 (2H, d), 7.85 (2H, s), 9.99 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 11.90 (1H, br s); IR (solid) 1621, 1585, 1542, 1523, 1495, 1455, 1315, 1257, 1208, 1142, 1049, 1033, 1002, 932; MS 467.2(M+H)⁺

Example 203 [2-(4-Acetamidophenyl-sulfanyl)-6-(2-methylphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-294-

amine (IIIa-19): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid, mp 212-214°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s); 11.86 (1H, br s); IR (solid) 1701, 1634, 1588, 1555, 1496, 1390, 1307, 1208, 1169, 823, 803; MS 431.4 (M+H)⁺

Example 204 [2-(4-Isobutanecarbonylamino-phenyl-sulfanyl)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-20): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford an off-white solid, mp 241-243°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.95-0.96 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.43 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.77-7.89 (4H, m), 10.00, 10.13 and 11.84 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1660, 1628, 1589, 1575, 1543, 1525, 1496, 1451, 1398, 1357, 1314, 1301, 1251, 1206, 1108, 995; MS 459.2 (M+H)⁺

Example 205 [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-5-methyl-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-21): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a pale pink solid, mp 276-277°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 2.08 (6H, s), 5.41 (1H, br s), 7.47-7.55 (7H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.89, 10.20 and 11.87 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1676, 1591, 1555, 1540, 1519, 1493, 1393, 1375, 1303, 1260, 1230, 1176, 1148, 1045, 1011, 969; MS 431.2 (M+H)⁺

Example 206 [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-22): Prepared in a manner similar to the

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-295-

above described Method L to afford an off white solid, mp 241-245°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.44 (1H, s), 7.03 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.71 (2H, s), 7.83 (2H, s), 10.12 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.84 (1H, s); IR (solid) 1627, 1606, 1571, 1511, 1313, 1257, 1181, 830; MS 447.2 (M+H)⁺

Example 207 [6-(3-Acetamidophenyl)-2-(4-acetamidophenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-23): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a brown solid, mp 227-230°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.11 (6H, s), 5.34 (1H, s), 6.99 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 7.49-7.62 (3H, m), 3.71-3.76 (3H, m), 8.19 (1H, s), 10.09-10.18 (2H, br s), 10.23 (1H, s), 12.20 (1H, br s); IR (solid) 1635, 1573, 1533, 1488, 1372, 1318, 1297, 827, 798; MS 474.3 (M+H)⁺

Example 208 [2-(4-Isopropanesulfonylamino-phenyl-sulfanyl)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-24): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid, mp 255-257°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.28 (6H, d), 2.14 (3H, s), 3.32 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.60 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 11.92 (1H, br s); IR (solid) 1625, 1587, 1574, 1545, 1525, 1495, 1313, 1295, 1257, 1234, 1136, 1000, 934; MS 481.2 (M+H)⁺

Example 209 {2-[4-(2-Dimethylamino-acetylamino)-phenylsulfanyl]-6-phenyl-pyrimidin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-25): Prepared in a manner

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-296-

similar to the above described Method L to afford an off-white solid, mp 213-215°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.00 (3H, s), 2.31 (6H, s), 3.15 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.83 (1H, br s), 7.46-7.51 (3H, m), 7.59 (2H, d), 7.80-7.92 (5H, m), 9.98 (1H, s), 10.05 (1H, s); IR (solid) 1701, 1617, 1587, 1571, 1509, 1480, 1456, 1304, 1284, 1254, 1238, 1213, 1181, 1156, 987, 833, 782, 754, 695; MS 460.3 (M+H)⁺

Example 210 [2-(3-Chloro-benzylsulfanyl)-6-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-26): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white solid, mp 224-225°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.17 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.60-3.71 (4H, m), 4.30 (2H, s), 5.95 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.23-7.55 (4H, m), 9.31 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (solid) 1557, 1476, 1442, 1401, 1314, 1232, 1121, 1018; MS 417.4 (M+H)⁺

Example 211 [2-(3-Chloro-benzylsulfanyl)-6-(2-methoxyethylamino)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-27): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white solid, mp 101-102°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.28-3.41 (4H, m), 4.29 (2H, s), 5.78 (1H, brs), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.21-7.50 (4H, m), 9.01 (1H, brs); IR (solid) 1598, 1555, 1527, 1336, 1293, 1117, 1079, 974, 783; MS 405.4 (M+H)⁺

Example 212 [2-Benzylsulfanyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-28): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a yellow gum; ¹H NMR (CDCl₃)

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-297-

δ 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31-2.64 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 4.38 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 7.17-7.49 (5H, m), 7.98-8.18 (1H, m); IR (solid) 1555, 1494, 1371, 1315, 1286, 1233, 999, 977, 801, 774, 709; MS 396.4 (M+H)⁺

Example 213 [2-Benzylsulfanyl-6-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-29):

Prepared in a manner similar to the above described

10 Method M to afford an off-white foam; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (3H, s), 3.39-3.80 (8H, m), 4.39 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.25 (1H, brs), 7.20-7.50 (5H, m), 8.10 (1H, s); IR (solid) 1557, 1486, 1442, 1314, 1229, 1213, 1121, 767, 698; MS 383.4 (M+H)⁺

15

Example 214 [2-(3-Chloro-benzylsulfanyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-30): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white

20 foam; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40-2.51 (4H, m), 3.56-3.69 (4H, m), 4.34 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.29 (1H, brs), 6.89 (1H, s), 7.18-7.50 (4H, m); IR (solid) 1553, 1514, 1484, 1446, 1277, 1228, 999, 799; MS 430.4 (M+H)⁺

25

Example 215 [2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-31): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a

30 yellow oil; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.44-2.45 (4H, m), 3.62 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.32 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 6.83-6.85 (2 H, m),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-298-

7.34-7.36 (2H, m); IR (solid) 1659, 1554, 1508, 1485, 1449, 1366, 1318, 1302, 1277, 1230, 1166, 1146, 1030, 999, 973, 948; MS 443.4 (M+H)⁺

5 Example 216 [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-tert-butyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-32): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid, mp 227-228°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.10 (3H, br s), 1.20 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 5.35 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.55 (2H, d), 7.75 (2H, d), 10.1 (1H, br s), 1.15 (1H, s), 12.1 (1H, br s); IR (solid); MS (M+H)⁺

15 Example 217 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-phenyl-2-(4-propionylamino-phenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIA-33): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford an off-white solid, mp 208-209°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.52 (2H, m), 0.80 (2H, m), 1.08-1.10 (3H, m), 1.65 (1H, br s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.47 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.76-7.77 (2H, m), 7.88-7.98 (2H, m), 10.00, 10.11 and 11.86 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1676, 1617, 1575, 1539, 1520, 1485, 1459, 1418, 1395, 1304, 1255, 1243, 1215, 1161, 1071, 990; MS 457.4 (M+H)⁺

25

Example 218 [2-(3-Chloro-benzylsulfanyl)-6-(piperidin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-34): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white solid, mp 234-235°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.40-1.64 (6H, m), 2.13 (3H, s), 3.42-3.51 (4H, m), 4.27 (2H, s), 5.85 (1H, br s), 6.46 (1H, brs), 7.23-7.41 (3H, m), 7.48 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.83 (1H,

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-299-

s); IR (solid) 1598, 1546, 1483, 1398, 1317, 1227, 974, 798, 779; MS 415.4 (M+H)⁺

- Example 219 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-[4-(morpholinesulfonyl)-benzylsulfanyl]-6-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-amine (IIIA-35): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 2.24 (3H, s), 2.90-3.01 (4H, m), 3.29-3.36 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 3.67-3.75 (4H, m), 4.43 (2H, s), 5.82-6.10 (2H, m), 7.50-7.70 (5H, m); IR (solid) 1550, 1483, 1441, 1346, 1308, 1255, 1160, 1112, 941, 726; MS 532.5 (M+H)⁺

- Example 220 {6-(2-Methoxy-ethylamino)-2-[4-(morpholinesulfonyl)-benzylsulfanyl]-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-36): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white solid, mp 193-195°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.51 (4H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.76-5.72 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.61-7.74 (4H, m), 9.03 (1H, brs), 11.81 (1H, brs); IR (solid) 1593, 1555, 1484, 1350, 1298, 1255, 1160, 1107, 936; MS 520.5 (M+H)⁺

- Example 221 {6-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-[4-(morpholinesulfonyl)-benzylsulfanyl]-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-37): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white solid, mp 206-207°C; ¹H NMR (DMSO) δ 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26-2.40 (4H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.38-3.49 (4H, m), 3.56-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.82 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 7.60-7.74 (4H, m), 9.26 (1H, s),

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-300-

11.89 (1H, brs); IR (solid) 1583, 1558, 1479, 1346, 1231, 1160, 1112, 998, 969, 926; MS 545.5 (M+H)⁺

- Example 222 [6-Methoxymethyl-2-(4-propionylamino-phenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-38): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 1.03-1.14 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), OMe under DMSO, 4.22 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 7.44-7.56 (2H, m), 7.68-7.80 (2H, m), 9.86 (1H, brs), 10.11 (1H, s), 11.79 (1H, brs); IR (solid) 1670, 1593, 1517, 1479, 1393, 1360, 1269, 1174, 1107; MS 399.4 (M+H)⁺
- 15 Example 223 [2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl-sulfanyl)-6-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-39): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a white solid, mp 204-205°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.89 (3H, brs), 3.85 (3H, s), OMe under DMSO, 4.23 (2H, s), 5.22 (1H, brs), 6.51 (1H, brs), 7.70-7.81 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 9.99 (1H, brs), 11.85 (1H, brs); IR (solid) 1721, 1621, 1583, 1519, 1484, 1289, 1271, 1178, 1119, 1109, 997, 841; MS 386.3 (M+H)⁺
- 20
- 25 Example 224 [2-(3,5-Dimethoxy-benzylsulfanyl)-6-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-40): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.40-3.49 (4H, m), 3.60-3.74 (10H, m), 4.25 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.31-6.61 (5H, m), 9.32 (1H, s), 11.86 (1H, s); IR (solid) 1581, 1556, 1470, 1439, 1315, 1232, 1205, 1159, 1144; MS 443.4 (M+H)⁺
- 30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-301-

Example 225 [2-(3,5-Dimethoxy-benzylsulfanyl)-6-pyrrolidin-4-yl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-41): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 1.80-1.97 (4H, m), 2.15 (3H, s), 3.43-3.45 (4H, m), 3.69 (6H, s), 4.26 (2H, s); 5.85 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 6.35 (1H, brs), 6.60 (2H, s), 9.12 (1H, s), 11.88 (1H, s); IR (solid) 1598, 1560, 1474, 1470, 1346, 1303, 1207, 1136, 1050; MS 427.4 (M+H)⁺

Example 226 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-morpholin-4-yl-2-(naphthalene-2-ylmethylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIa-42): Prepared in a manner similar to the above described Method M to afford an off-white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.37-3.50 (4H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.48 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 7.40-7.60 (3H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 9.30 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (solid) 1607, 1555, 1484, 1441, 1398, 1365, 1308, 1231, 1179, 1112; MS 433.4 (M+H)⁺

Example 227 {2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-43): Prepared in a manner similar to the above described Method N to afford a white solid, mp 219-222°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.97-2.07 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.52 (2H, t), 4.09 (2H, t), 5.56 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 6.99 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.68-7.78 (3H, m), 7.85 (2H, d); IR (solid) 1606, 1590, 1512, 1482, 1309, 1250, 1238, 1210, 1178, 1151, 1055, 989, 824, 711, 690, 665, 656; MS 518.4 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-302-

Example 228 [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

(IIIA-44): Prepared in a manner similar to the above described Method P to afford a white solid; MS 426.4 (M+H)⁺

Example 229 [6-Hydroxymethyl-2-(4-propionylamino-phenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-

amine (IIIA-45): Prepared from IIIA-48 according to Method O to afford a white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 1.08-1.18 (3H, m), 1.96 (3H, brs), 2.29-2.40 (2H, m), 4.20-4.40 (3H, m), 5.20-5.46 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.79 (2H, d), 9.90 (1H, brs), 10.13 (1H, s), 11.78 (1H, brs); MS 385.4 (M+H)⁺

Example 230 [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-46): Prepared

in a manner similar to the above described Method L to afford an off-white solid, mp 249-250°C; ¹H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.38 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.98 (1H, d), 9.89 (1H, br s), 10.19 (1H, br s), 11.83 (1H, br s); IR (solid) 1657, 1609, 1584, 1515, 1494, 1468, 1395, 1372, 1355, 1330, 1316, 1201, 1175, 1157, 1027, 993; MS 341.4 (M+H)⁺

Example 231 [6-(1-Butoxycarbonyl)-2-(4-propionylamino-phenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIA-47): Prepared in a manner similar to the

above described Method L to afford a yellow solid, ¹H NMR (DMSO) δ 0.90-0.98 (3H, m), 1.03-1.12 (3H, m), 1.31-1.45 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 1.94 (3H, brs), 2.29-2.40

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-303-

(2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.49-7.55 (2H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 10.15 (1H, brs), 10.32 (1H, brs), 11.89 (1H, brs); IR (solid) 1736, 1679, 1622, 1584, 1517, 1489, 1284, 1174; MS 455.4 (M+H)⁺

5

Example 232 [6-Methoxycarbonyl-2-(4-propionylamino-phenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIa-48): Prepared in a manner similar to the above described Method L to afford a yellow solid; ¹H NMR (DMSO) δ 1.10 (3H, t), 1.94 (3H, brs), 2.35 (2H, q), 3.84 (3H, s), 5.22 (1H, brs), 7.05 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.79 (2H, d), 10.18 (1H, brs), 10.38 (1H, brs), 11.89 (1H, brs); IR (solid) 1741, 1679, 1617, 1589, 1512, 1484, 1374, 1284, 1250; MS 413.4 (M+H)⁺

15

Example 233 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(6-phenyl-2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-amine (IIIc-1): white solid; MS 343.4 (M+H)⁺

20

Example 234 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(6-phenyl-2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-amine (IIIc-2): white solid, mp 267-269°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.87 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 7.20 (1H, m), 7.33-8.05 (9H, m), 10.52 (1H, br s), 11.08 (1H, br s), 12.53 (1H, br s); IR (solid); MS 369.7 (M+H)⁺

25

Example 235 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methylphenylamino)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIc-3): white solid, mp 267-270°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.63 (2H, m), 0.94 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.36 (3H, s), 6.12 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 7.03 (1H, m), 7.29-7.94 (8H, m), 10.43 (1H, br s), 11.12 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (solid); MS 383.7 (M+H)⁺

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-304-

Example 236 [2-(4-cyanomethylphenylamino)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine

(IIIC-4): pale yellow solid, mp 294-297°C; ¹H NMR (DMSO) δ
5 0.64 (2H, m), 0.97 (2H, m), 1.89 (1H, m), 4.06 (2H, s),
6.07 (1H, s), 6.87 (1H, br s), 7.40 (2H, m), 7.63-7.90
(5H, m), 7.95 (2H, m), 10.51 (1H, br s), 11.02 (1H, br
s), 12.57 (1H, br s); IR (solid); MS 408.8 (M+H)⁺

10 Example 237 (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[6-phenyl-2-(pyridin-3-ylmethylamino)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIC-5):

off-white solid, mp 191-193°C; ¹H NMR (DMSO) δ 0.65 (2H,
m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.04 (1H,
br s), 6.76 (1H, br s), 7.32-7.56 (5H, m), 7.77 (1H, m),
15 7.88-7.97 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.47 (1H,
br s), 11.93 (1H, br s); IR (solid); MS 384.8 (M+H)⁺

Example 238 [2-(3-Chlorophenyl)amino-6-(3-nitrophenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIC-

20 6): off-white solid; ¹H NMR (CD₃OD) δ 5.95 (1H, s), 6.65
(1H, s), 6.90 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.58
(1H, t), 7.82 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.65
(1H, s); MS 422.1 (M+H)⁺

25 Example 239 [2-(3-Chlorophenyl)amino-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIC-7): white solid; MS 467.7 (M+H)⁺

Example 240 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(4-

30 sulfamoylphenylamino)-6-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIC-8): white solid; MS 512.6
(M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-305-

Example 241 [2-(4-Chlorophenyl)amino-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIIC-9): white solid; MS 367.1 (M+H)⁺

5 Example 242 [2-(Benzimidazol-2-ylamino)-6-ethyl-pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIIC-10): MS 335.5 (M+H)⁺

Example 243 [2-(4-Chlorophenyl)amino-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIIC-11): MS 377.5 (M+H)⁺

Example 244 [2-(4-Chlorophenyl)amino-6-ethyl-pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIIC-12): MS 329.4 (M+H)⁺

Example 245 (5-tert-Butyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-chlorophenyl)amino-6-(3-nitrophenyl)-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIC-13): off-white solid; ¹H NMR (CD₃OD) δ 1.32 (9H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.90 (1H, s); MS 464.2 (M+H)⁺

Example 246 [2-(3-Chlorophenyl)amino-6-(3-nitrophenyl)-pyrimidin-4-yl]-[5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIIC-14): δ off-white solid; ¹H NMR (CD₃OD) δ 6.66 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.78 (1H, t), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.85 (1H, s); MS 484.1 (M+H)⁺

30 Example 247 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-[6-phenyl-2-phenylamino-pyrimidin-4-yl]-amine (IIIC-15): MS 395.4 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-306-

- Example 248 [2-(Benzimidazol-2-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIc-16): MS 383.2 (M+H)⁺
- 5
- Example 249 [2-(Benzimidazol-2-ylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIIc-17): MS 373.4 (M+H)⁺
- 10
- Example 250 [2-(4-Chlorophenylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIc-18): MS 315.4 (M+H)⁺
- 15
- Example 251 [2-(4-Chlorophenyl)amino-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIc-19): MS 329.4 (M+H)⁺
- 20
- Example 252 (5,6-Dimethyl-2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIc-20): MS 295.5 (M+H)⁺
- 25
- Example 253 [2-(4-Chlorophenyl)amino-6-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIc-21): MS 345.1 (M+H)⁺
- 30
- Example 254 [2-(Benzimidazol-2-ylamino)-6-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIc-22): MS 351.2 (M+H)⁺
- Example 255 (6-Methoxymethyl-2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIc-23): MS 311.2 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-307-

Example 256 (6-Methyl-2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIc-24): MS 281.1 (M+H)⁺

5 Example 257 [2-(2-Chlorophenoxyethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIId-1): MS 392.1 (M+H)⁺

10 Example 258 [2-(2-Chlorophenoxyethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIIId-2): MS 382.1 (M+H)⁺

Example 259 (6-methyl-2-phenoxyethyl-pyrimidin-4-yl)-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIId-3): MS 358.2 (M+H)⁺

15 Example 260 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(6-methyl-2-phenoxyethyl-pyrimidin-4-yl)-amine (IIIId-4): MS 348.2 (M+H)⁺

20 Example 261 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(6-methyl-2-phenylsulfanylmethyl-pyrimidin-4-yl)-amine (IIIId-5): MS 364.1 (M+H)⁺

25 Example 262 [6-Methyl-2-(4-methyl-phenylsulfanylmethyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIId-6): MS 388.1 (M+H)⁺

30 Example 263 [5-(Furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-(6-Methyl-2-(4-methyl-phenylsulfanylmethyl)-pyrimidin-4-yl)-amine (IIIId-7): MS 378.1 (M+H)⁺

Example 264 [2-(4-Fluoro-phenoxyethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-(5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIIId-8): MS 376.2 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-308-

Example 265 [2-(4-Fluoro-phenoxyethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-9): MS 366.2 (M+H)⁺

5

Example 266 (6-Ethyl-2-phenylsulfanylmethyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIId-10): MS 326.2 (M+H)⁺

10 Example 267 (6-Ethyl-2-phenoxyethyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amine (IIId-11): MS 310.2 (M+H)⁺

Example 268 [6-Ethyl-2-(4-fluorophenoxyethyl)-pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-12): MS 328.2 (M+H)⁺

15

Example 269 [6-Ethyl-2-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-13): MS 322.2 (M+H)⁺

20

Example 270 [2-(4-Chlororophenoxyethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-phenyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-14): MS 392.2 (M+H)⁺

25 Example 271 [2-(4-Chlororophenoxyethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-15): MS 330.2 (M+H)⁺

Example 272 [2-(4-Chlororophenoxyethyl)-6-methoxymethyl-pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-16): white solid; ¹H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.05 (2H, d), 7.33 (2H, d), 10.55 (1H, br); MS 360.2 (M+H)⁺

30

Example 273 [2-(4-Chlororophenoxymethyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-(furan-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-17): MS 382.2 (M+H)⁺

5

Example 274 (5-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenylsulfanylmethyl-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-4-yl)-amine (IIId-7): MS 352.5 (M+H)⁺

10 Example 275 [2-(4-Methylphenylsulfanylmethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-8): MS 380.2 (M+H)⁺

15 Example 276 [2-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-9):
MS 362.3 (M+H)⁺

20 Example 277 [2-(2,6-Dichlorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-quinazolin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-10): MS 388.1 (M+H)⁺

25 Example 278 [7-Benzyl-2-(2,6-dichlorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-11): MS 479.5 (M+H)⁺

Example 279 [6-Benzyl-2-(4-chlorophenoxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-12): MS 461.2 (M+H)⁺

30

Example 280 [2-(4-Chlorophenoxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-13): MS 371.3 (M+H)⁺

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-310-

Example 281 [2-(2,6-Dichlorobenzyl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-18): MS 348.1 (M+H)⁺

5

Example 282 [2-(2,6-Dichlorobenzyl)-5,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl]-[5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-amine (IIId-19): white solid; ¹H NMR (DMSO) □ 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.3-7.1 (3H, m), 5.25 (1H, s), 4.10 (1H, s), 2.30 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.80 (3H, s); MS 362.1 (M+H)⁺

10

Example 283 (1H-Indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IId-16): ¹H NMR (DMSO) 13.2 (1H, s), 12.0 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.85 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.12 (2H, m), 2.35 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.35 (1H, m); MS: m/z, 378.1 MH⁺; HPLC R_t=3.21 min.

15

Example 284 (7-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IId-17): ¹H NMR (DMSO) 13.8 (1H, s), 12.05 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.85 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.35 (3H, m), 7.25-7.10 (4H, m), 2.35 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.35 (1H, m); MS: m/z, 396.1 MH⁺; HPLC R_t=3.26 min.

20

Example 285 (5-Fluoro-1H-indazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IId-18): ¹H NMR (DMSO) 13.3 (1H, s), 12.0 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.85 (2H, m), 7.65 (2H, m), 7.35 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (2H, m), 2.40 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.35 (1H, m); MS: m/z, 396.1 MH⁺; HPLC R_t=3.26 min.

25

30

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-311-

Example 286 (5-Methyl-1H-pyrazol-3-yl)-[2-(2-phenyl-cyclopropyl)-quinazolin-4-yl]-amine (IId-19): ¹H NMR (DMSO) 12.8 (1H, s), 11.90 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.85 (2H, m), 7.30-7.20 (5H, m), 6.55 (1H, s) 2.80 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.35 (3H, s) 2.00 (2H, m); MS: m/z, 342.1 MH⁺; HPLC R_t=3.13 min.

BIOLOGICAL TESTING

The activity of the compounds as protein kinase inhibitors may be assayed *in vitro*, *in vivo* or in a cell line. *In vitro* assays include assays that determine inhibition of either the phosphorylation activity or ATPase activity of the activated protein kinase. Alternate *in vitro* assays quantitate the ability of the inhibitor to bind to the protein kinase. Inhibitor binding may be measured by radiolabelling the inhibitor prior to binding, isolating the inhibitor/protein kinase complex and determining the amount of radiolabel bound. Alternatively, inhibitor binding may be determined by running a competition experiment where new inhibitors are incubated with the protein kinase bound to known radioligands.

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 1

K_i DETERMINATION FOR THE INHIBITION OF GSK-3

Compounds were screened for their ability to inhibit GSK-3β (AA 1-420) activity using a standard coupled enzyme system (Fox et al. (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Reactions were carried out in a solution containing 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 300 μM NADH, 1 mM DTT and 1.5% DMSO. Final substrate concentrations in the assay were 20 μM ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) and 300 μM peptide

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-312-

(HSSPFHQ(S(PO₃H₂)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA).
Reactions were carried out at 30 °C and 20 nM GSK-3β.
Final concentrations of the components of the coupled
enzyme system were 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 μM
5 NADH, 30 μg/ml pyruvate kinase and 10 μg/ml lactate
dehydrogenase.

An assay stock buffer solution was prepared
containing all of the reagents listed above with the
exception of ATP and the test compound of interest. The
10 assay stock buffer solution (175 μl) was incubated in a
96 well plate with 5 μl of the test compound of interest
at final concentrations spanning 0.002 μM to 30 μM at 30°C
for 10 min. Typically, a 12 point titration was
conducted by preparing serial dilutions (from 10 mM
15 compound stocks) with DMSO of the test compounds in
daughter plates. The reaction was initiated by the
addition of 20 μl of ATP (final concentration 20 μM).
Rates of reaction were obtained using a Molecular Devices
Spectramax plate reader (Sunnyvale, CA) over 10 min at
20 30°C. The K_i values were determined from the rate data as
a function of inhibitor concentration.

The following compounds were shown to have K_i
values less than 0.1 μM for GSK-3: IIA-2, IIA-3, IIA-8,
IIA-9, IIA-11, IIA-12, IIA-17, IIA-18, IIA-21 to IIA-24,
25 IIA-26, IIA-28, IIA-30 through IIA-32, IIA-39, IIA-43,
IIA-46, IIA-47, IIA-61, IIC-3, IIC-6, IIC-8, IIC-10
through IIC-12, IIC-15, IIC-18, IIC-20 through IIC-22,
IIC-24, IIC-25, IIC-27, IIC-30 through IIC-32, IIC-35 to
IIC-39, IIC-42, IIC-53, IIC-61, IIC-67, IIC-77, IIC-78,
30 IIB-1, IIB-3, IIB-5, IIB-8, IID-1, IIIA-2, IIIA-3, IIIA-
6, IIIA-17, IIIA-18, IIIA-24, IIIA-27, IIIC-2 through
IIIC-5, IIIC-9, IIIC-11, IIIC-12, IIIC-15, IIIC-18, IIIC-

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-313-

19, IIIC-21, IIIC-24, IIIB-1 through IIIB-6, IIIB-8 through IIIB-10, IIIB-13, IIIB-14, IIID-20, IIID-21, IID-14, and IID-19.

The following compounds were shown to have K_i values between 0.1 and 1.0 μM for GSK-3: IIA-1, IIA-4, IIA-5, IIA-7, IIA-14, IIA-15, IIA-20, IIA-29, IIA-34 through IIA-36, IIA-38, IIA-41, IIA-42, IIA-48, IIA-54, IIA-55, IIA-62, IIA-63, IIA-66, IIA-69, IIA-78, IIC-1, IIC-2, IIC-4, IIC-5, IIC-7, IIC-9, IIC-13, IIC-14, IIC-16, IIC-17, IIC-19, IIC-23, IIC-26, IIC-28, IIC-29, IIC-33, IIC-34, IIC-40, IIC-41, IIC-43 through IIC-45, IIC-47 through IIC-52, IIC-54 through IIC-57, IIC-59, IIC-63 through IIC-66, IIC-72, IIC-75, IIC-76, IIC-79, IIC-6, IIB-7, IIB-9, IID-2, IID-5, IID-6, IIIA-1, IIIA-4, IIIA-5, IIIA-7, IIIA-8, IIIA-10, IIIA-11, IIIA-19, IIIA-22, IIIA-23, IIIA-26, IIIA-29, IIIA-30, IIIA-31, IIIA-33, IIIA-34, IIIA-37, IIIA-42, IIIC-1, IIIC-8, IIIC-20, IIIC-23, IIIB-7, IIIB-11, IIIB-12, IIIB-15, IIIB-16, IID-16, IID-17, and IID-18.

The following compounds were shown to have K_i values between 1.0 and 7.0 μM for GSK-3: IIA-10, IIA-13, IIA-25, IIA-40, IIA-45, IIA-49, IIA-50 through IIA-52, IIA-64, IIA-65, IIA-67, IIA-68, IIA-71, IIA-72, IIA-74, IIA-76, IIA-77, IIA-81, IIC-58, IIC-60, IIC-62, IIC-68 through IIC-71, IIC-74, IID-3, IID-4, IIIA-15, IIIA-16, IIIA-21, IIIA-28, IIIA-35, IIIA-36, IIIA-38, IIIA-41, IIIA-43, IIIA-45, IIIA-49, IIIC-10, IIIC-16, IIIC-17, and IIIC-22.

30 BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 2

K_i DETERMINATION FOR THE INHIBITION OF AURORA-2

Compounds were screened in the following manner for their ability to inhibit Aurora-2 using a standard

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-314-

coupled enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249).

To an assay stock buffer solution containing 0.1M HEPES 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 mM NADH, 30 mg/ml pyruvate kinase, 10 mg/ml lactate dehydrogenase, 40 mM ATP, and 800 μM peptide (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) was added a DMSO solution of a compound of the present invention to a final concentration of 30 μM. The resulting mixture was incubated at 30 °C for 10 min. The reaction was initiated by the addition of 10 μL of Aurora-2 stock solution to give a final concentration of 70 nM in the assay. The rates of reaction were obtained by monitoring absorbance at 340 nm over a 5 minute read time at 30 °C using a BioRad Ultramark plate reader (Hercules, CA). The K_i values were determined from the rate data as a function of inhibitor concentration.

The following compounds were shown to have K_i values less than 0.1 μM for Aurora-2: IIA-1 through IIA-18, IIA-21 through IIA-64, IIA-66, IIA-68, IIA-69, IIA-71 through IIA-78, IIA-81, IIC-1 through IIC-13, IIC-15 through IIC-44, IIC-46 through IIC-61, IIC-63 through IIC-65, IIC-67 through IIC-69, IIB-1 through IIB-9, IID-1 through IID-3, IIIA-1 through IIIA-8, IIIA-10 through IIIA-13, IIIA-15 through IIIA-32, IIIA-36 through IIIA-41, IIIA-44 through IIIA-49, IIIC-1 through IIIC-5, IIIC-12, and IIIC-15.

The following compounds were shown to have K_i values between 0.1 and 1.0 μM for Aurora-2: IIA-20, IIA-65, IIA-67, IIA-70, IIA-80, IIC-14, IIC-66, IID-5, IID-6, IIIA-14, IIIA-33 through IIIA-35, IIIC-9, IIIC-11, IIIB-1, IIIB-2, IIIB-7, IIIB-10 through IIIB-13, IIIB-15, IIIB-16, and IIID-20.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-315-

The following compounds were shown to have K_i values between 1.0 and 10.0 μM for Aurora-2: IIa-10, IIC-71, IIC-75, IIC-76, IID-4, IIIa-42, IIIa-43, IIIC-10, IIIB-3-6, IIIB-8, IIIB-9, and IIIB-14.

5 BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 3 CDK-2 INHIBITION ASSAY

Compounds were screened in the following manner for their ability to inhibit CDK-2 using a standard coupled enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 10 2249).

To an assay stock buffer solution containing 0.1M HEPES 7.5, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 mM NADH, 30 mg/ml pyruvate kinase, 10 mg/ml lactate dehydrogenase, 100 mM ATP, and 15 100 μM peptide (MAHHRSRKRKAKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) was added a DMSO solution of a compound of the present invention to a final concentration of 30 μM . The resulting mixture was incubated at 30 °C for 10 min.

The reaction was initiated by the addition of 20 10 μL of CDK-2/Cyclin A stock solution to give a final concentration of 25 nM in the assay. The rates of reaction were obtained by monitoring absorbance at 340 nm over a 5-minute read time at 30 °C using a BioRad Ultramark plate reader (Hercules, CA). The K_i values were 25 determined from the rate data as a function of inhibitor concentration.

The following compounds were shown to have K_i values less than 1 μM for CDK-2: IIa-14, IIa-36, IIC-15, IIC-25, IIC-27, IIC-32, IIC-53, and IIIC-4.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-316-

The following compounds were shown to have K_i values between 1.0 and 20.0 μM for CDK-2: IIA-38, IIA-40, IIA-44, IIA-52, and IIA-54.

5 BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 4

ERK INHIBITION ASSAY

Compounds were assayed for the inhibition of ERK2 by a spectrophotometric coupled-enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249). In this assay, a fixed concentration of activated ERK2 (10 nM) was incubated with various concentrations of the compound in DMSO (2.5 %) for 10 min. at 30°C in 0.1 M HEPES buffer, pH 7.5, containing 10 mM MgCl_2 , 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 200 μM NADH, 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pyruvate kinase, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ lactate dehydrogenase, and 200 μM erktide peptide. The reaction was initiated by the addition of 65 μM ATP. The rate of decrease of absorbance at 340 nM was monitored. The IC_{50} was evaluated from the rate data as a function of inhibitor concentration.

20 The following compounds were shown to have K_i values less than 1 μM for ERK-2: IIC-15, IIC-27, IIC-32, IIC-53, and IIIC-4.

 The following compounds were shown to have K_i values between 1.0 and 20.0 μM for ERK-2: IIC-18, IIC-25, and IIA-36.

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 5

AKT INHIBITION ASSAY

Compounds were screened for their ability to inhibit AKT using a standard coupled enzyme assay (Fox et al., *Protein Sci.*, (1998) 7, 2249). Assays were carried out in a mixture of 100 mM HEPES 7.5, 10 mM MgCl_2 , 25 mM

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-317-

NaCl, 1 mM DTT and 1.5% DMSO. Final substrate concentrations in the assay were 170 μ M ATP (Sigma Chemicals) and 200 μ M peptide (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Assays were carried out at 30 °C and 45 nM AKT. Final concentrations of the components of the coupled enzyme system were 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 μ M NADH, 30 μ g/mL pyruvate kinase and 10 μ g/mL lactate dehydrogenase.

An assay stock buffer solution was prepared containing all of the reagents listed above, with the exception of AKT, DTT, and the test compound of interest. 56 μ l of the stock solution was placed in a 384 well plate followed by addition of 1 μ l of 2 mM DMSO stock containing the test compound (final compound concentration 30 μ M). The plate was preincubated for about 10 minutes at 30 °C and the reaction initiated by addition of 10 μ l of enzyme (final concentration 45 nM) and 1 mM DTT. Rates of reaction were obtained using a BioRad Ultramark plate reader (Hercules, CA) over a 5 minute read time at 30 °C. Compounds showing greater than 50% inhibition versus standard wells containing the assay mixture and DMSO without test compound were titrated to determine IC₅₀ values.

The following compounds were shown to have K_i values between 1.0 and 20.0 μ M for AKT-3: IIC-18, IIC-22, IIC-25, IIC-27, IIC-31, IIC-32, IIC-37, IIC-39, IIC-42, and IIC-53.

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 6

SRC INHIBITION ASSAY

The compounds were evaluated as inhibitors of human Src kinase using either a radioactivity-based assay or spectrophotometric assay.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-318-

Src Inhibition Assay A: Radioactivity-based Assay

The compounds were assayed as inhibitors of full length recombinant human Src kinase (from Upstate Biotechnology, cat. no. 14-117) expressed and purified from baculo-viral cells. Src kinase activity was monitored by following the incorporation of ³³P from ATP into the tyrosine of a random poly Glu-Tyr polymer substrate of composition, Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, cat. no. P-0275). The following were the final concentrations of the assay components: 0.05 M HEPES, pH 7.6, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.25 mg/ml BSA, 10 μM ATP (1-2 μCi ³³P-ATP per reaction), 5 mg/ml poly Glu-Tyr, and 1-2 units of recombinant human Src kinase. In a typical assay, all the reaction components with the exception of ATP were pre-mixed and aliquoted into assay plate wells. Inhibitors dissolved in DMSO were added to the wells to give a final DMSO concentration of 2.5%. The assay plate was incubated at 30 °C for 10 min before initiating the reaction with ³³P-ATP. After 20 min of reaction, the reactions were quenched with 150 μl of 10% trichloroacetic acid (TCA) containing 20 mM Na₃PO₄. The quenched samples were then transferred to a 96-well filter plate (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310) installed on a filter plate vacuum manifold. Filter plates were washed four times with 10% TCA containing 20 mM Na₃PO₄ and then 4 times with methanol. 200μl of scintillation fluid was then added to each well. The plates were sealed and the amount of radioactivity associated with the filters was quantified on a TopCount scintillation counter. The radioactivity incorporated was plotted as a function of the inhibitor concentration. The data was fitted to a competitive inhibition kinetics model to get the K_i for the compound.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-319-

Src Inhibition Assay B: Spectrophotometric Assay

The ADP produced from ATP by the human recombinant Src kinase-catalyzed phosphorylation of poly Glu-Tyr substrate was quantified using a coupled enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249). In this assay one molecule of NADH is oxidised to NAD for every molecule of ADP produced in the kinase reaction. The disappearance of NADH can be conveniently followed at 340 nm.

The following were the final concentrations of the assay components: 0.025 M HEPES, pH 7.6, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 0.25 mg/ml poly Glu-Tyr, and 25 nM of recombinant human Src kinase. Final concentrations of the components of the coupled enzyme system were 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 200 μM NADH, 30 μg/ml pyruvate kinase and 10 μg/ml lactate dehydrogenase.

In a typical assay, all the reaction components with the exception of ATP were pre-mixed and aliquoted into assay plate wells. Inhibitors dissolved in DMSO were added to the wells to give a final DMSO concentration of 2.5%. The assay plate was incubated at 30°C for 10 min before initiating the reaction with 100 μM ATP. The absorbance change at 340 nm with time, the rate of the reaction, was monitored on a molecular devices plate reader. The data of rate as a function of the inhibitor concentration was fitted to competitive inhibition kinetics model to get the K_i for the compound.

The following compounds were shown to have a K_i value of <100nM on SRC: IIa-8, IIa-21, IIa-23, IIa-24, IIa-27, IIa-28, IIa-30 through IIa-33, IIb-1, IIb-4, IIb-5, IIC-3, IIC-8, IIC-10, IIC-13, IIC-15, IIC-18, IIC-19, IIC-21 through IIC-24, IIC-31 through IIC-35, IIC-37

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-320-

through IIc-39, IIc-41 through IIc-44, IIc-51, IID-1, IID-2, IIIa-1, IIIa-6 through IIIa-8, IIIa-26 through IIIa-30, and IIIC-1 through IIIC-5.

The following compounds were shown to have a K_i value of between 100nM and 1 μ M for SRC: IIa-1, IIa-2, IIa-7, IIa-9, IIa-12, IIa-14, IIa-22, IIa-25, IIa-26, IIa-29, IIa-34 through IIa-42, IIa-46, IIa-47, IIa-49 through IIa-52, IIa-56, IIa-57, IIa-59, IIa-61, IIa-62, IIa-66, IIa-67, IIa-69, IIa-72, IIa-73, IIa-75, IIb-6, IIb-8, IIc-4 through IIc-7, IIc-9, IIc-11, IIc-12, IIc-14, IIc-16, IIc-17, IIc-20, IIc-25 through IIc-30, IIc-36, IIc-40, IIc-46 through IIc-50, IIc-52 through IIc-61, IIc-63 through IIc-65, IIc-67, IIc-69, IID-3, IIIa-2 through IIIa-5, IIIa-11, IIIa-14 through IIIa-18, IIIa-22 through IIIa-24, IIIa-31, IIIa-33, IIIa-35, IIIa-38 through IIIa-43, and IIIa-47.

The following compounds were shown to have a K_i value of between 1 μ M and 6 μ M for 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, IIb-3, IIb-9, IIc-1, IIc-2, IIc-66, IIc-68, IIIa-13, IIIa-21, IIIa-25, IIIa-34, IIIa-36, IIIa-37, and IIIa-44.

While we have presented a number of embodiments of this invention, it is apparent that our basic construction can be altered to provide other embodiments which utilize the compounds and methods of this invention. Therefore, it will be appreciated that the scope of this invention is to be defined by the appended claims rather than by the specific embodiments which have been represented by way of example.

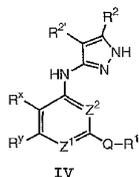
WO 02/066461

PCT/US01/49139

-321-

We claim:

1. A compound of formula IV:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ is nitrogen or C-R⁸ and Z² is nitrogen or CH, wherein one of Z¹ or Z² is nitrogen;

Q is selected from -N(R⁴)-, -O-, -S-, -C(R⁶)₂-, 1,2-cyclopropanediyl, 1,2-cyclobutanediyl, or 1,3-cyclobutanediyl;

R^x and R^y are independently selected from T-R³ or L-Z-R³, or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-7 membered ring having 0-3 ring heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;

R¹ is T-(Ring D);

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-322-

heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain, wherein when Q is -CH(R⁶)-, a methylene unit of said C₁₋₄ alkylidene chain is optionally replaced by -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, or -NHCO₂-;

Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

L is -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)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by R⁴;

R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-323-

$-N(R^4)_2$, $-\text{CON}(R^7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(R^7)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(R^7)\text{COR}$,
 $-\text{N}(R^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ aliphatic})$, $-\text{N}(R^4)\text{N}(R^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(R^4)_2$,
 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(R^7)\text{CON}(R^7)_2$, $-\text{N}(R^7)\text{SO}_2\text{N}(R^7)_2$, $-\text{N}(R^4)\text{SO}_2\text{R}$, or
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^7)_2$;
 each R is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted group selected from C_{1-6}
 aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10
 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
 atoms;
 each R^4 is independently selected from $-\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$,
 $-\text{CO}_2(\text{optionally substituted } \text{C}_{1-6} \text{ aliphatic})$, $-\text{CON}(R^7)_2$,
 or $-\text{SO}_2\text{R}^7$;
 each R^5 is independently selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$,
 $-\text{N}(R^4)_2$, $-\text{CON}(R^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(R^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(R^4)\text{COR}$,
 $-\text{N}(R^4)\text{CO}_2(\text{optionally substituted } \text{C}_{1-6} \text{ aliphatic})$,
 $-\text{N}(R^4)\text{N}(R^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(R^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(R^4)\text{CON}(R^4)_2$,
 $-\text{N}(R^4)\text{SO}_2\text{N}(R^4)_2$, $-\text{N}(R^4)\text{SO}_2\text{R}$, or $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(R^4)_2$;
 V is $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(R^5)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(R^5)-$,
 $-\text{N}(R^5)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}(R^5)\text{CO}-$, $-\text{N}(R^5)\text{C}(\text{O})\text{O}-$,
 $-\text{N}(R^5)\text{CON}(R^5)-$, $-\text{N}(R^5)\text{SO}_2\text{N}(R^5)-$, $-\text{N}(R^5)\text{N}(R^5)-$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^5)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R^5)-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{O}-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{S}-$,
 $-\text{C}(R^5)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{SO}_2\text{N}(R^5)-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)-$,
 $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(R^5)=\text{NN}(R^5)-$,
 $-\text{C}(R^5)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{N}(R^5)-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{SO}_2\text{N}(R^5)-$, or
 $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{CON}(R^5)-$;
 W is $-\text{C}(R^5)_2\text{O}-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{S}-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(R^5)_2\text{SO}_2\text{N}(R^5)-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,
 $-\text{C}(R^5)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(R^5)\text{OC}(\text{O})\text{N}(R^5)-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(R^5)=\text{NN}(R^5)-$, $-\text{C}(R^5)=\text{N}-\text{O}-$,
 $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{N}(R^5)-$, $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{SO}_2\text{N}(R^5)-$,
 $-\text{C}(R^5)_2\text{N}(R^5)\text{CON}(R^5)-$, or $-\text{CON}(R^5)-$;

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-324-

each R⁶ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R^{6'} is independently selected from hydrogen or a C₁₋₄ aliphatic group, or two R^{6'} on the same carbon atom are taken together to form a 3-6 membered carbocyclic ring;

each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and

R⁸ is selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -CC(=O)N(R⁴)₂.

2. The compound according to claim 1, wherein Q is selected from -S-, -O-, or -NH-; and said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group and R^y is T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-325-

- of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (d) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen, or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring.
3. The compound according to claim 2, wherein:
- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group and R^y is T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-326-

- (d) R^2 is $-R$ or $-T-W-R^6$ and $R^{2'}$ is hydrogen, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

4. The compound according to claim 2, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^Y is $T-R^3$ or $L-Z-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from $-R$, $-OR$, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl; or R^X and R^Y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^X and R^Y is independently substituted by oxo, $T-R^3$, or $L-Z-R^3$, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^X and R^Y is independently substituted by R^4 ;
- (b) R^1 is $T-(\text{Ring D})$, wherein T is a valence bond, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (c) R^2 is $-R$ and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- (d) R^3 is selected from $-R$, $-\text{halo}$, $-OR$, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is $-O-$, $-S-$, or $-N(R^4)-$.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-327-

5. The compound according to claim 4, wherein:
- (a) R^Y is T- R^3 or L-Z- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from -R, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl; or R^X and R^Y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^X and R^Y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^X and R^Y is independently substituted by R^4 ;
 - (b) R^3 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
 - (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
 - (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -N(R^4)-
6. The compound according to claim 4, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:
- (a) R^X is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido and R^Y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl,

-328-

- pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring, wherein said ring is optionally substituted with -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, or -SO₂N(R⁴)₂, wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring optionally substituted with one or two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂;
- (c) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, and R^{2'} is hydrogen; and
- (d) R³ is selected from -R, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-329-

-N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R,
 -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or
 -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected
 from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6
 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered
 heterocyclic ring.

7. The compound according to claim 1, wherein Q is
 -C(R^{6'})₂-, 1,2-cyclopropanediyl, 1,2-cyclobutanediyl, or
 1,3-cyclobutanediyl; and said compound has one or more
 features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino,
 acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group and R^y is
 T-R³ or L-Z-R³, wherein T is a valence bond or a
 methylene and R³ is -R, -N(R⁴)₂, or -OR; or R^x and
 R^y are taken together with their intervening
 atoms to form a fused, unsaturated or partially
 unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2
 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or
 nitrogen, wherein each substitutable ring carbon
 of said fused ring formed by R^x and R^y is
 independently substituted by oxo, T-R³, or L-Z-
 R³, and each substitutable ring nitrogen of said
 ring formed by R^x and R^y is independently
 substituted by R⁴;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or
 a methylene unit and wherein said methylene unit
 is optionally replaced by -O-, -NH-, or -S-;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10
 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (d) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen, or R² and
 R^{2'} are taken together to form an optionally
 substituted benzo ring.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-330-

8. The compound according to claim 7, wherein:
- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group and R^y is $T-R^3$ or $L-Z-R^3$, wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is $-R$, $-N(R^4)_2$, or $-OR$; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a fused, unsaturated or partially unsaturated, 5-6 membered ring having 0-2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur, or nitrogen, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, $T-R^3$, or $L-Z-R^3$, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;
 - (b) R^1 is T -(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit and wherein said methylene unit is optionally replaced by $-O-$, $-NH-$, or $-S-$;
 - (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
 - (d) R^2 is $-R$ or $-T-W-R^6$ and $R^{2'}$ is hydrogen, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

9. The compound according to claim 7, wherein Q is $-C(R^{6'})_2-$ or 1,2-cyclopropanediyl, and said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^y is $T-R^3$ or $L-Z-R^3$ wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from $-R$, $-OR$, or $-N(R^4)_2$, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-331-

- phenyl, or 5-6 membered heteroaryl; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently substituted by oxo, T- R^3 , or L-Z- R^3 , and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R^4 ;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- (d) R^3 is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -N(R^4)-.
10. The compound according to claim 9, wherein:
- (a) R^y is T- R^3 or L-Z- R^3 wherein T is a valence bond or a methylene and R^3 is selected from -R, -OR, or -N(R^4)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, cyclopento, cyclohexo, cyclohepto, thieno, piperidino, or imidazo ring, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R^x and R^y is independently

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-332-

- substituted by oxo, T-R³, or L-Z-R³, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^x and R^y is independently substituted by R⁴;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring;
- (c) R² is -R and R^{2'} is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring; and
- (d) R³ is selected from -R, -halo, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, or 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -N(R⁴)-

11. The compound according to claim 9, wherein Q is -CH₂- and said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido and R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring, wherein said ring is optionally substituted with -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-333-

- $\text{-N(R}^4\text{)}_2$, $\text{-NR}^4\text{COR}$, $\text{-NR}^4\text{SO}_2\text{R}$, or $\text{-SO}_2\text{N(R}^4\text{)}_2$, wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring optionally substituted with one or two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂;
- (c) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, and R^{2'} is hydrogen; and
- (d) R³ is selected from -R, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-; and
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.
12. The compound according to claim 11, wherein:
- (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido and R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl,

-334-

- pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl; or R^x and R^y are taken together with their intervening atoms to form a benzo, pyrido, piperidino, or cyclohexo ring, wherein said ring is optionally substituted with -halo, -R, -OR, -COR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -CN, -O(CH₂)₂₋₄-N(R⁴)₂, -O(CH₂)₂₋₄-R, -NO₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴COR, -NR⁴SO₂R, or -SO₂N(R⁴)₂, wherein R is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring optionally substituted with one or two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic, -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(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂;
- (c) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group, and R^{2'} is hydrogen; and
- (d) R³ is selected from -R, -OR, or -N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, and L is -O-, -S-, or -NH-;
- (e) Ring D is substituted by up to three substituents selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR,

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-335-

$-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$,
 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, or
 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, wherein R is selected
from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6
membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered
heterocyclic ring.

13. A composition comprising a compound according to any one of claims 1-12, and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. The composition according to claim 13, further comprising an additional therapeutic agent.

15. A method of inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample comprising the step of contacting said biological sample with a compound according to any one of claims 1-12.

16. A method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient comprising the step of administering to said patient a composition according to claim 13.

17. A method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient comprising the step of administering to said patient a composition according to claim 14.

18. A method of treating an Aurora-2-mediated disease, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition according to claim 13.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-336-

19. The method according to claim 18, wherein said disease is selected from colon, breast, stomach, or ovarian cancer.

20. The method according to claim 19, wherein said method further comprises administering an additional therapeutic agent.

21. The method according to claim 20, wherein said additional therapeutic agent is a chemotherapeutic agent.

22. A method of inhibiting GSK-3 activity in a patient comprising the step of administering to said patient a composition according to claim 13.

23. A method of inhibiting GSK-3 activity in a patient comprising the step of administering to said patient a composition according to claim 14.

24. A method of method of treating a GSK-3-mediated disease, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition according to claim 13.

25. The method according to claim 24, wherein said GSK-3-mediated disease is selected from diabetes, Alzheimer's disease, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, AIDS-associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), schizophrenia, cardiomyocyte hypertrophy, reperfusion/ischemia, or baldness.

WO 02/066461

PCT/US01/49139

-337-

26. The method according to claim 25, wherein said GSK-3-mediated disease is diabetes.

27. A method of enhancing glycogen synthesis or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition according to claim 13.

28. A method of inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein in a patient, which method comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to claim 13.

29. A method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which method comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to claim 13.

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter- national Application No. PC1/US 01/49139
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D401/12 A61P35/00 A61K31/4155 A61K31/4427 A61K31/4709 C07D417/14 C07D409/14 C07D401/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6 July 2000 (2000-07-06) examples 135,160,161 -----	1,13
A	WO 00 21955 A (PASQUET GEORGES ;HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND (FR); ZENECA PHARM) 20 April 2000 (2000-04-20) examples 16-20 -----	1,13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claim(s)		*I* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 24 July 2002		Date of mailing of the international search report 31/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fac: (+31-70) 340-3016		Authorized officer De Jong, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 01/49139
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.:	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.	
2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:	because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:	because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
	<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No. PCT/US 01/49139	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Publication date	
WO 0039101 A	06-07-2000	AU 1874300 A	31-07-2000		
		BR 9916590 A	23-10-2001		
		CN 1335838 T	13-02-2002		
		EP 1140860 A1	10-10-2001		
		WO 0039101 A1	06-07-2000		
		NO 20013038 A	22-08-2001		
WO 0021955 A	20-04-2000	AU 6112899 A	01-05-2000		
		BR 9914326 A	26-06-2001		
		CN 1322202 T	14-11-2001		
		EP 1119567 A1	01-08-2001		
		WO 0021955 A1	20-04-2000		
		NO 20011739 A	07-06-2001		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 3/08	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/14	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
	C 0 7 D 471/04	1 1 7 N
	C 0 7 D 471/04	1 1 7 Z

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, P T, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 ベッピントン, デイビッド

イギリス国 4 1 キューエイ パークシャー アール 6 1, ニューバリー, リンデン クローズ 6

(72) 発明者 チェリアール, ジーン - ダミエン

イギリス国 2 キュービー シーヴィー 4 7 オックスフォードシャー, ビショップス イッチントン, サウサム, ステーション ロード, コテージ ウィング, バーテックス ファーマシューティカルズ インコ - ボレイテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CG29 CC31 CC62 CC82 CC92 DD11 DD22

DD31 EE01

4C065 AA04 AA05 BB05 BB10 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL06

LL07 PP09 PP14

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA011 ZA012 ZA152 ZA161 ZA162 ZA181 ZA182

ZA361 ZA362 ZA391 ZA392 ZA921 ZA922 ZB071 ZB072 ZB261 ZC022

ZC202 ZC351 ZC352 ZC751

4C086	AA01	AA02	AA03	BC42	BC46	BC73	CB09	GA07	GA09	MA01
	MA02	MA04	NA05	NA14	ZA01	ZA15	ZA16	ZA18	ZA36	ZA39
	ZA92	ZB07	ZB26	ZC02	ZC20	ZC35	ZC75			