



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 20 219 T2 2007.04.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 345 922 B1**  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 20 219.8**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/49139**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 271 061.2**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/066461**  
(86) PCT-Anmeldetag: **19.12.2001**  
(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **29.08.2002**  
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.09.2003**  
(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **31.05.2006**  
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.04.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 401/12 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**A61K 31/4155 (2006.01)**  
**A61K 31/4427 (2006.01)**  
**A61K 31/4709 (2006.01)**  
**C07D 417/14 (2006.01)**  
**C07D 409/14 (2006.01)**  
**C07D 401/14 (2006.01)**

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

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

(74) Vertreter:  
**v. Bezold & Sozien, 80799 München**

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

(72) Erfinder:  
**BEBBINGTON, David, Newbury, Berkshire R61  
41QA, GB; CHARRIER, Vertex Pharmaceuticals  
Inc., Jean-Damien, Bishops Itchington,  
Oxfordshire CV47 2QB, GB**

(54) Bezeichnung: **PYRAZOLVERBINDUNGEN ALS PROTEIN-KINASE-INHIBITOREN**

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

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

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung ist im Gebiet der medizinischen Chemie und betrifft Verbindungen, die Proteinkinaseinhibitoren sind, Zusammensetzungen, die solche Verbindungen aufweist und Verfahren zur Verwendung. Insbesondere betrifft diese Erfindung Verbindungen, die Inhibitoren der Aurora-2 Proteinkinase sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zum Behandeln mit Proteinkinase-assoziierten Krankheiten, insbesondere von Krankheiten, die mit Aurora-2 assoziiert sind, wie Krebs.

## Stand der Technik

**[0002]** Die Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen wurde in den vergangenen Jahren durch das bessere Verständnis der Strukturen von Enzymen und anderer mit Zielkrankheiten assoziierter Biomolekülen unterstützt. Eine wichtige Klasse von Enzymen, welche der Gegenstand einer extensiven Untersuchung war, ist die Proteinkinasen.

**[0003]** Proteinkinasen vermitteln die intrazelluläre Signalübertragung. Sie tun dies, indem ein Phosphoryltransfer von einem Nucleosidtriphosphat auf einen Proteinakzeptor, der in einem Signalweg eingebunden ist, bewirkt wird. Es gibt etliche Kinasen und Wege, durch welche extrazelluläre und andere Stimuli eine Vielzahl von zellulären Reaktionen hervorrufen, die innerhalb der Zelle stattfinden. Zu Beispielen von solchen Stimuli zählen umweltbedingte und chemische Stresssignale (z.B., osmotischer Schock, Hitzeschock, ultraviolette Strahlung, bakterielle Endotoxine, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), Cytokine (z.B., Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )), und Wachstumsfaktoren (z.B., Granulozyt-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF), und Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF)). Ein extrazellulärer Stimulus kann eine oder mehrere Reaktionen in Bezug auf Zellwachstum, Migration, Differenzierung, Sekretion von Hormonen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, Muskelkontraktion, Glucose-Metabolismus, Kontrolle der Proteinsynthese und Regulation des Zellzykluses bewirken.

**[0004]** Viele Krankheiten sind mit abnormalen zellulären Reaktionen assoziiert, die durch Proteinkinase-vermittelte Vorgänge ausgelöst werden. Zu diesen Krankheiten zählen Autoimmunerkrankungen, entzündlicher Krankheiten, neurologische und neurodegenerative Krankheiten, Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Allergien, und Asthma, Alzheimer Krankheit oder hormonbedingte Krankheiten. Dementsprechend gab es eine beträchtliche Anstrengung in der medizinischen Chemie, um Proteinkinase-Inhibitoren zu finden, die als therapeutischen Mittel wirksam sind.

**[0005]** Aurora-2 ist eine Serin/Threonin Proteinkinase, die mit menschlichem Krebs, wie Kolon, Brust und anderer festen Tumoren, in Verbindung gebracht wurde. Es wird angenommen, dass diese Kinase in Protein-Phosphorylierungsvorgänge eingebunden ist, die den Zellzyklus regulieren. Insbesondere kann Aurora-2 eine Rolle beim Steuern der genauen Trennung der Chromosome während der Mitose spielen. Die Fehlregulierung des Zellzykluses kann zu der zellulären Proliferation und anderen Abnormalitäten führen. Es wurde festgestellt, dass in menschlichem Kolonkrebs-Gewebe das Aurora-2-Protein überexprimiert ist. Siehe 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.

**[0006]** Glycogensynthasekinase-3 (GSK-3) ist eine Serin/Threonin Proteinkinase, die  $\alpha$  und  $\beta$ -Isoformen aufweist, die jede durch verschiedene Gene kodiert sind [Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793–803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508–514 (2000)]. GSK-3 wurde mit verschiedenen Krankheiten in Verbindung gebracht, einschließlich Diabetes, Alzheimer Krankheit, ZNS-Störungen, wie manisch-depressive Störung und neurodegenerative Erkrankungen, und Kardiomyocyt-Hypertrophie [WO 99/65897; WO 00/38675; und Haq et al., J. Cell Biol. (2000) 151, 117]. Diese Krankheiten können durch abnormalen Ablauf von bestimmten Signalwegen, in welchen GSK-3 eine Rolle spielt, hervorgerufen werden, oder zu diesen führen. Es wurde festgestellt, dass GSK-3 etliche regulatorische Proteine phosphoryliert und ihre Aktivität moduliert. Zu diesen Proteinen zählen Glycogensynthase, die das geschwindigkeitsbestimmende Enzym ist, welches für die Glycogensynthese notwendig ist, das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau, der Gentranskriptionsfaktor  $\beta$ -Catenin, der Translationsinitiationsfaktor e1F2B, sowie ATP Citratlyase, Axin, Hitzeschock-Faktor-1, c-Jun, c-Myc, c-Myb, CREB, und CEPB $\alpha$ . Diese unterschiedlichen Proteinziele bringen GSK-3 in Zusammenhang mit vielen Aspekten des zellulären Metabolismus, der Proliferation, der Differenzierung und der Entwicklung.

**[0007]** In einem GSK-3 vermitteltem Weg, der für die Behandlung von Typ II Diabetes relevant ist, führt die Insulin-induzierte Signalwirkung zur zellulären Glucoseaufnahme und Glycogensynthese. Entlang dieses Weges ist GSK-3 ein negativer Regulator des Insulin-induzierten Signals. Normalerweise verursacht die Gegenwart von Insulin die Inhibierung der GSK-3 vermittelten Phosphorylierung und Deaktivierung der Glycogensynthase. Die Inhibierung von GSK-3 führt zu einer verbesserten Glycogensynthese und Glucoseaufnahme [Klein et al., PNAS, 93, 8455–9 (1996); Cross et al., Biochem. J., 303, 21–26 (1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555–567 (1993); Massillon et al., Biochem J. 299, 123–128 (1994)]. In diabetischen Patienten jedoch, bei denen die Insulin-Reaktion beeinträchtigt ist, wird die Glycogensynthese und Glucoseaufnahme, trotz des Vorhandenseins von relativ hohen Blutkonzentrationen an Insulin, nicht erhöht. Dies führt zu abnormal hohen Blutglucosespiegeln mit akuten und Langzeitwirkungen, die schlussendlich zu kardiovaskulären Krankheiten, Nierenversagen und Blindheit führen. Bei solchen Patienten findet die normale Insulin-induzierte Inhibierung von GSK-3 nicht statt. Es ist ebenfalls berichtet worden, dass in Patienten mit Typ II Diabetes, GSK-3 überexprimiert wird [WO 00/38675]. Therapeutische GSK-3-Inhibitoren werden deshalb als nützlich für das Behandeln von diabetischen Patienten erachtet, die an einer beeinträchtigten Reaktion auf Insulin leiden.

**[0008]** Die GSK-3-Aktivität wurde auch mit Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht. Diese Krankheit ist durch das bekannte  $\beta$ -Amyloidpeptid und der Bildung von intrazellulären neurofibrillären Knäuel gekennzeichnet. Die neurofibrillären Knäuel enthalten hyperphosphoryliertes Tau-Protein, wobei Tau an abnormalen Stellen phosphoryliert ist. Es wurde gezeigt, dass GSK-3 diese abnormalen Stellen in Zellen und Tiermodellen phosphoryliert. Es ist weiters gezeigt worden, dass die Inhibierung von GSK-3 die Hyperphosphorylierung von Tau in Zellen verhindert [Lovestone et al., Current Biology 4, 1077–86 (1994); Brownlees et al., Neuroreport 8, 3251–55 (1997)]. Es wird deshalb angenommen, dass die GSK-3 Aktivität die Erzeugung von neurofibrillären Bündeln und den Fortschritt der Alzheimer Krankheit fördern kann.

**[0009]** Ein anderes Substrat der GSK-3 ist  $\beta$ -Catenin, welches nach der Phosphorylierung durch GSK-3 abgebaut wird. Verringerte  $\beta$ -Catenin Konzentrationen wurden bei Schizophrenie-Patienten berichtet und wurden mit anderen mit erhöhtem neuronalen Zelltod verbundenen Krankheiten in Verbindung gebracht. [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)].

**[0010]** Als eine Folge der biologischen Wichtigkeit von GSK-3 gibt es derzeit eine Interesse an therapeutisch-wirksamen GSK-3 Inhibitoren. Vor kurzem sind kleine Moleküle beschrieben worden, die GSK-3 inhibieren [WO 99/65897 (Chiron) und WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

**[0011]** Für viele der oben genannten Krankheiten, die mit einer abnormalen GSK-3 Aktivität in Verbindung stehen, sind andere Proteinkinasen das Ziel für das Behandeln derselben Krankheiten gewesen. Die verschiedenen Proteinkinasen agieren jedoch häufig durch unterschiedliche biologische Wege. Zum Beispiel sind bestimmte Chinazolin-Derivate vor kurzem als p38 Kinase-Inhibitoren berichtet worden (WO 00/12497 an Scios). Es ist berichtet worden, dass die Verbindungen für das Behandeln von Zuständen nützlich sind, die durch eine erhöhte p38- $\alpha$  Aktivität und/oder erhöhte TGF- $\beta$ -Aktivität gekennzeichnet sind. Während die p38 Aktivität mit einer großen Vielzahl von Krankheiten, einschließlich Diabetes in Verbindung gebracht wurde, ist nicht berichtet worden, dass die p38 Kinase ein Bestandteil eines Insulin-Signalübertragungsweges ist, der die Glycogensynthese oder die Glucoseaufnahme reguliert. Deshalb wird nicht erwartet, dass die p38 Inhibierung, im Gegensatz zu GSK-3, die Glycogensynthese und/oder Glucoseaufnahme verbessert.

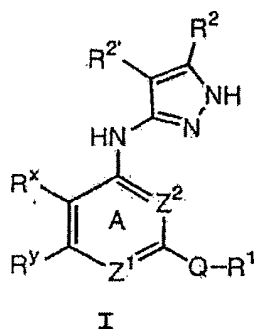
**[0012]** WO 00/39101 betrifft die Verwendung und die Herstellung von Pyrimidin-Derivaten, die ein Zellzyklus inhibierende Aktivität besitzen, um eine Antikrebs-Wirkung in warmblütigen Tieren zu erzeugen.

**[0013]** WO 00/21955 offenbart die Verwendung und die Herstellung von Chinazolin-Derivaten, die ein antiangiogene und/oder einer vaskuläre Permeabilitäts-reduzierende Wirkung in warmblütigen Tieren erzeugen.

**[0014]** Es gibt einen fortlaufenden Bedarf, neue therapeutische Mittel zu finden, um menschliche Krankheiten zu behandeln. Die Proteinkinasen Aurora-2 und GSK-3 sind, aufgrund ihrer wichtigen Rolle in Krebs bzw. Diabetes, besonders attraktive Ziele für die Entdeckung neuer Therapeutika.

#### Beschreibung der Erfindung

**[0015]** Es ist festgestellt worden, dass Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, wirksam als Proteinkinase-Inhibitoren sind, insbesondere als Inhibitoren der Aurora-2. Diese Verbindungen weisen die allgemeine Formel I auf und sind restriktiver in den Ansprüchen definiert:



oder ein pharmazeutisches Salz davon, wobei  $Z^1$  Stickstoff oder  $C-R^8$  ist and  $Z^2$  Stickstoff oder CH ist, wobei zumindest eines von  $Z^1$  und  $Z^2$  Stickstoff ist;

$R^x$  und  $R^y$  sind unabhängig ausgewählt aus  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten, oder teilweise ungesättigten, 5–7 gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses kondensierten Ringes, der durch  $R^x$  and  $R^y$  gebildet ist, unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$ , oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoffs dieses kondensierten Ringes, der durch  $R^x$  and  $R^y$  gebildet ist, unabhängig durch  $R^4$  substituiert ist;

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

$R^1$  ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Ring ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^5$ , oder  $V-Z-R^5$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D ist unabhängig substituiert durch  $-R^4$ ;

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

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

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

$R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig ausgewählt aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff von diesem kondensierten Ring, der durch  $R^2$  and  $R^2$  gebildet ist, unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , oder  $-V-R^6$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff von diesem, durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildete Ring unabhängig substituiert ist durch  $R^4$ ;

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

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

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

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

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

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

jeder  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$  Gruppen am selben Stickstoffatom können mit dem Stickstoffatom zusammengefasst sein, um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden;  
 jeder  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$  am selben Kohlenstoffatom sind zusammengefasst, um einen 3–6 gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden  
 jeder  $R^7$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^7$  am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroarylring zu bilden; and  
 $R^8$  ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes  $C_{1-6}$  Aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

**[0016]** Wie hierin verwendet, sollen die folgenden Definitionen, wenn nicht anders angegeben, gelten. Der Ausdruck „gegebenenfalls substituiert“ wird mit dem Ausdruck „substituiert oder unsubstituiert“ oder mit dem Begriff „(un)substituiert“ austauschbar verwendet. Wenn nicht anderes angegeben, kann eine gegebenenfalls substituierte Gruppe einen Substituenten an jeder substituierten Positionen der Gruppe aufweisen, und jede Substitution ist unabhängig von den anderen.

**[0017]** Der Begriff „aliphatisch“, so wie er hierin verwendet wird, bedeutet geradkettige, verzweigte oder cyclische  $C_1$ - $C_{12}$  Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind oder die eine oder mehrere Einheiten der Unsattheit enthalten, aber nicht aromatisch sind. Zu Beispielen geeigneter aliphatischer Gruppen zählen substituierte oder unsubstituierte lineare, verzweigte oder cyclische Alkyl, Alkenyl, Alkynyl Gruppen und Hybride davon, wie etwa (Cycloalkyl)alkyl, (Cycloalkenyl)alkyl oder (Cycloalkyl)alkenyl. Die Begriffe "Alkyl", "Alkoxy", "Hydroxyalkyl", "Alkoxyalkyl", und "Alkoxy-carbonyl", und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, beinhaltet sowohl geradkettige als auch verzweigte Ketten, die ein bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Die Begriffe "Alkenyl" und "Alkynyl", und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, beinhaltet sowohl geradkettige als auch verzweigte Ketten, die ein bis zwölf Kohlenstoffatome enthalten. Der Begriff "Cycloalkyl", und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, soll cyclische  $C_3$ - $C_{12}$  Kohlenwasserstoffe, die vollständig gesättigt sind, beinhalten.

**[0018]** Die Begriffe „Haloalkyl“, „Haloalkenyl“ und „Haloalkoxy“ bedeuten ein gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkoxy. Der Begriff "Halogen" bedeutet F, Cl, Br, oder I.

**[0019]** Der Begriff "Heteroatom" bedeutet Stickstoff, Sauerstoff, oder Schwefel und beinhaltet jede oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel, und die quaternäre Form von jedem basischen Stickstoff. Ebenfalls beinhaltet der Begriff „Stickstoff“ einen substituierten Stickstoff eines heterocyclischen Rings. Als ein Beispiel kann in einem gesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Heteroatomen, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, der Stickstoff N (wie in 3,4-Dihydro-2H-pyrrolyl), NH (wie in Pyrrolidinyl) oder NR<sup>+</sup> (wie in N-substituiertes Pyrrolidinyl) sein.

**[0020]** Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo“, oder „carbocyclisch“ bedeuten, wie hierin verwendet, ein aliphatische Ringsystem mit drei bis vierzehn Gliedern. Die Begriffe "Carbozyklus", "Carbocyclyl", "Carbocyclo", oder "carbocyclisch", ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, betreffen auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Die Begriffe „Carbozyklus“, „Carbocyclyl“, „Carbocyclo“, oder „carbocyclisch“ beinhalten auch aliphatische Ringe, die mit einem oder mehreren aromatischen oder nicht-aromatischen Ringen kondensiert sind, wie etwa in einem Decahydronaphthyl oder Tetrahydronaphthyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle auf dem aliphatischen Ring ist.

**[0021]** Der Begriff „Aryl“, und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, wie in "Aralkyl", "Aralkoxy", oder "Aryloxyalkyl", betrifft aromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern, wie etwa Phenyl, Benzyl, Phenethyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Der Begriff „Aryl“ bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind. Der Begriff „Aryl“ kann mit dem Begriff „Arylring“ austauschbar verwendet werden. „Aryl“ beinhaltet auch kondensierte polycyclische aromatische Ringsysteme, in welchen ein aromatischer Ring mit einem oder mehreren Ringen kondensiert ist. Zu Beispielen zählen 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthracyl und 2-Anthracyl. Ebenfalls in den Umfang des Begriffes "Aryl", wie hierin verwendet, ist eine Gruppe eingeschlossen, in welcher ein aromatischer Ring mit einem oder mehreren nicht-aromatischen Ringen kondensiert ist, wie in einem Indanyl, Phenanthridinyl, oder Tetrahydronaphthyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle auf dem aromatischen Ring ist.

**[0022]** Der Begriff „Heterocyclus“, „Heterocyclyl“, oder "heterocyclisch" beinhaltet, wie hierin verwendet, nicht-aromatische Ringsystem mit fünf bis vierzehn Gliedern, vorzugsweise fünf bis zehn, in welchem ein oder mehrere Ringkohlenstoffe, vorzugsweise ein bis viert, jeweils durch ein Heteroatom wie N, O, oder S ersetzt sind. Zu Beispielen von heterocyclischen Ringen zählen 3-1H-benzimidazol-2-on, (1-substituiertes)-2-Oxo-benzimidazol-3-yl, 2-Tetrahydrofuranlyl, 3-Tetrahydrofuranlyl, 2-Tetrahydropyranlyl, 3-Tetrahydropyranlyl, 4-Tetrahydropyranlyl, [1,3]-Dioxalanyl, [1,3]-Dithiolanyl, [1,3]-Dioxanyl, 2-Tetrahydrothiophenyl, 3-Tetrahydrothiophenyl, 2-Morpholinyl, 3-Morpholinyl, 4-Morpholinyl, 2-Thiomorpholinyl, 3-Thiomorpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 2-Pyrrolidinyl, 3-Pyrrolidinyl, 1-Piperazinyl, 2-Piperazinyl, 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl, 4-Piperidinyl, 4-Thiazolidinyl, Diazolonyl, N-substituiertes Diazolonyl, 1-Phthalimidinyl, Benzoxanyl, Benzopyrrolidinyl, Benzopiperidinyl, Benzoxolanyl, Benzothiolanyl, und Benzothianyl. Ebenfalls im Umfang des Begriffes „Heterocyclyl“ oder "heterocyclisch", so wie er hierin verwendet wird, eingeschlossen ist eine Gruppe, in welcher ein nicht-aromatischer Heteroatom-enthaltener Ring mit einem oder mehreren aromatischen oder nicht-aromatischen Ringen kondensiert ist, wie etwa in einem Indolinyl, Chromanyl, Phenanthridinyl, oder Tetrahydrochinolinyl, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle auf dem nicht-aromatischen Heteroatom-enthaltenden Ring ist. Der Begriff „Heterocyclus“, "Heterocyclyl", oder "heterocyclisch", ob gesättigt oder teilweise ungesättigt, betrifft auch Ringe, die gegebenenfalls substituiert sind.

**[0023]** Der Begriff „Heteroaryl“, und zwar allein oder als Teil eines größeren Anteils verwendet, wie in „Heteroaralkyl“ oder "Heteroarylalkoxy", betrifft heteroaromatische Ringgruppen mit fünf bis vierzehn Gliedern. Zu Beispielen von Heterarylringen zählen 2-Furanlyl, 3-Furanlyl, 3-Furazanyl, N-Imidazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 3-Isloxazolyl, 4-Isloxazolyl, 5-Isloxazolyl, 2-Oxadiazolyl, 5-Oxadiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 1-Pyrazolyl, 2-Pyrazolyl, 3-Pyrazolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Pyrimidyl, 3-Pyridazinyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 5-Tetrazolyl, 2-Triazolyl, 5-Triazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Carbazolyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Benzofuranlyl, Indolyl, Chinolinyl, Benzotriazolyl, Benzothiazolyl, Benzooxazolyl, Benzimidazolyl, Isochinolinyl, Indazolyl, Isoindolyl, Acridinyl, oder Benzoisoxazolyl. Ebenfalls eingeschlossen innerhalb des Umfangs des Begriffes „Heteroaryl“, wie hierin verwendet, ist eine Gruppe, in welcher ein heteroatomarer Ring mit einem oder mehreren aromatischen oder nicht-aromatischen Ringen kondensiert ist, wo das Radikal oder die Verknüpfungsstelle auf dem heteroaromatischen Ring ist. Zu Beispielen zählen Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydroisochinolinyl, und Pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. Der Begriff "Heteroaryl" bezieht sich auch auf Ringe, die gegebenenfalls substituiert ist. Der Begriff „Heteroaryl“ kann mit dem Begriff „Heteroarylring“ oder mit dem Begriff „heteroaromatisch“ austauschbar verwendet werden.

**[0024]** Eine Aryl- (einschließlich Aralkyl, Aralkoxy, Aryloxyalkyl und dergleichen) oder Heteroaryl- (einschließlich Heteroaralkyl und Heteroarylalkoxy und dergleichen) Gruppe kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen geeigneten Substituenten auf dem ungesättigten Kohlenstoffatom einer Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl-, oder Heteroaralkylgruppe zählen Halogen,  $-R^\circ$ ,  $-OR^\circ$ ,  $-SR^\circ$ , 1,2-Methylenedioxy, 1,2-Ethylenedioxy, geschütztes OH (wie etwa Acyloxy), Phenyl (Ph), substituiertes Ph,  $-O(Ph)$ , substituiertes  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , substituiertes  $-CH_2(Ph)$ ,  $-CH_2CH_2(Ph)$ , substituiertes  $-CH_2CH_2(Ph)$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ C(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ CO_2R^\circ$ ,  $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$ ,  $-C(O)C(O)R^\circ$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ,  $-CO_2R^\circ$ ,  $-C(O)R^\circ$ ,  $-C(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-OC(O)N(R^\circ)_2$ ,  $-S(O)_2R^\circ$ ,  $-SO_2N(R^\circ)_2$ ,  $-S(O)R^\circ$ ,  $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$ ,  $-NR^\circ SO_2R^\circ$ ,  $-C(=S)N(R^\circ)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)R^\circ$ ,  $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^\circ)(R^\circ)$ ; wobei jedes  $R^\circ$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer substituierten oder unsubstituierten aliphatischen Gruppe, einem unsubstituierten Heteroaryl oder heterocyclischen Ring, Phenyl (Ph), substituierten Ph,  $-O(Ph)$ , substituierten  $-O(Ph)$ ,  $-CH_2(Ph)$ , oder substituierten  $-CH_2(Ph)$ ; y ist 0–6; und V ist eine Linkergruppe. Zu Beispielen von Substituenten auf der aliphatischen Gruppe oder dem Phenylring von  $R^\circ$  zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy, oder Haloalkyl.

**[0025]** Eine aliphatische Gruppe oder ein nicht-aromatischer heterocyclischer Ring kann einen oder mehrere Substituenten enthalten. Zu Beispielen von geeigneten Substituenten auf dem gesättigten Kohlenstoff einer aliphatischen Gruppe oder eines nicht-aromatischen heterocyclischen Rings zählen jene, die oben für den ungesättigten Kohlenstoff einer Aryl- oder Heteroarylgruppe aufgelistet sind und die Folgenden:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNHR^*$ ,  $=NN(R^*)_2$ ,  $=N-$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHCO_2$  (alkyl),  $=NNHSO_2$  (alkyl), oder  $=NR^*$ , wobei jedes  $R^*$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff, einer aliphatischen Gruppe oder eine substituierten aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von Substituenten auf der aliphatischen Gruppe zählen Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminocarbonyl, Halogen, Alkyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylaminocarbonyloxy, Dialkylaminocarbonyloxy, Alkoxy, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylcarbonyl, Hydroxy, Haloalkoxy, oder Haloalkyl.

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

**[0027]** Der Begriff „Linkergruppe“ oder „Linker“ bedeutet einen organischen Anteil, der zwei Teile einer Verbindung verbindet. Linker weisen üblicherweise ein Atom, wie Sauerstoff oder Schwefel, eine Einheit, wie  $-NH-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NH-$ , oder eine Kette von Atomen auf, wie eine Alkyliden-Kette. Das Molekulargewicht des Linkers ist üblicherweise im Bereich von etwa 14 bis 200, vorzugsweise im Bereich von 14 bis 96 mit einer Länge von bis zu sechs Atomen. Zu Beispielen von Linkern zählen eine gesättigte oder ungesättigte  $C_{1-6}$  Alkyliden-Kette, welche gegebenenfalls substituiert ist, und wobei ein oder zwei gesättigte Kohlenstoffe der Kette gegebenenfalls ersetzt sind durch  $-C(O)-$ ,  $-C(O)C(O)-$ ,  $-CONH-$ ,  $-CONHNH-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-NHCO_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NHCONH-$ ,  $-OC(O)NH-$ ,  $-NHNH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-SO_2NH-$ , oder  $-NHSO_2-$ .

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

**[0029]** Eine Kombination von Substituenten oder Variablen ist nur zulässig, wenn eine solche Kombination zu einer stabilen oder chemisch-möglichen Verbindung führt. Eine stabile Verbindung oder chemisch-mögliche Verbindung ist jene, bei welcher sich die chemische Struktur im Wesentlichen nicht verändert, wenn sie bei Temperatur von  $40^\circ C$  oder weniger, in der Abwesenheit von Feuchtigkeit oder anderen chemisch reaktiven Bedingungen, für zumindest eine Woche gehalten wird.

**[0030]** Wenn nicht anders angegeben, bedeutet, dass alle hierin dargestellten Strukturen, alle stereochemischen Formen der Strukturen beinhalten, d.h. die R und S Konfigurationen für jedes asymmetrische Zentrum. Deshalb sind einzelne stereochemische Isomere sowie enantiomerische und diastereomerische Mischungen der vorliegenden Verbindungen innerhalb des Umfangs der Erfindung. Wenn nicht anders angegeben, bedeutet, dass die hierin dargestellten Strukturen auch Verbindungen beinhalten, die sich nur in dem Vorhandensein von einem oder mehreren isotopisch-angereicherten Atomen unterscheiden. Zum Beispiel sind Verbindungen mit der vorliegenden Struktur, bis auf den Ersatz eines Wasserstoffs durch ein Deuterium oder Tritium, oder dem Ersatz eines Kohlenstoffs durch ein  $^{13}C$ - oder  $^{14}C$ -angereicherter Kohlenstoff innerhalb des Schutzzumfangs dieser Erfindung.

**[0031]** Verbindungen der Formel I oder Salze davon können in Zusammensetzungen formuliert werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Zusammensetzung eine pharmazeutische Zusammensetzung. In einer Ausführungsform weist die Zusammensetzung eine Menge an Proteinkinase-Inhibitor auf, die wirksam ist, eine Proteinkinase, insbesondere Aurora-2, in einer biologischen Probe oder in einem Patienten zu inhibieren. Verbindungen dieser Erfindung und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, welche eine Menge an Proteinkinase-Inhibitor, die wirksam ist, um einen Aurora-2 vermittelten Zustand zu behandeln oder zu verhindern, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, Adjuvans oder Vehikel aufweisen, können für die Verabreichung an einen Patienten formuliert sein.

**[0032]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

**[0033]** Der Begriff "Aurora-2-vermittelte Krankheit" oder "Aurora-2-vermittelter Zustand", wie hierin verwendet, bedeutet eine beliebige Krankheit oder ein anderer schädlicher Zustand, bei welcher(m) Aurora bekannt ist, eine Rolle zu spielen. Die Begriffe "Aurora-2-vermittelte Krankheit" oder "Aurora-2-vermittelter Zustand" bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch die Behandlung mit einem Aurora-2-Inhibitor gelindert werden. Solche Zustände beinhalten, ohne Einschränkung, Kolon-, Brust-, Magen- und Eierstockkrebs.

**[0034]** Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft das Inhibieren der Aurora-2-Aktivität in einer biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontakt bringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2-Inhibitor der Formel

I, oder einer Zusammensetzung davon, aufweist.

**[0035]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der Aurora-2-Aktivität in einem Patienten.

**[0036]** Ein anderer Aspekt dieser Verbindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

**[0037]** Die Begriffe „GSK-3-vermittelte Krankheit“ oder „GSK-3-vermittelter Zustand“, wie hierin verwendet, bedeutet eine beliebige Krankheit oder ein anderer schädlicher Zustand oder Stadium, von welcher(m) bekannt ist, dass GSK-3 eine Rolle spielt. Zu solchen Krankheiten oder Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Diabetes, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit, Parkinson Krankheit, AIDS-assoziierte Demenz, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Multiple Sklerose (MS), Schizophrenie, Cardiomyoceten-Hypertrophie, Reperfusion/Ischämie, and Cavities.

**[0038]** Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung zum Steigern der Glycogensynthese und/oder Senken Blutglukosespiegel in einem Patienten. Dieser Aspekt ist besonders für diabetische Patienten nützlich.

**[0039]** Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Herstellung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein, welches beim Anhalten oder Verlangsamen des Fortschrittes der Alzheimer Krankheit nützlich ist. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin, welches für die Behandlung von Schizophrenie nützlich ist.

**[0040]** Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der GSK-3-Aktivität in eine biologische Probe, welches Verfahren das Kontaktieren der Probe mit einem GSK-3-Inhibitor der Formel I aufweist.

**[0041]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der GSK-3-Aktivität in einem Patienten.

**[0042]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer CDK-2-vermittelten Krankheit mit einem CDK-2 Inhibitor.

**[0043]** Die Begriffe „CDK-2-vermittelte Krankheit“ oder „CDK-2-vermittelter Zustand“, wie hierin verwendet, bedeuten eine beliebige Krankheit oder einen schädlichen Zustand, von welcher(m) bekannt ist, dass CDK-2 eine Rolle spielt. Die Begriffe „CDK-2-vermittelten Krankheit“ oder „CDK-2-vermittelter Zustand“ bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch die Behandlung mit einem CDK-2-Inhibitor gelindert werden. Zu solchen Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Krebs, Alzheimer Krankheit, Restenose, Angiogenese, Glomerulonephritis, Cytomegalievirus, HIV, Herpes, Psoriasis, Atherosklerose, Alopezie, und Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoide Arthritis. Siehe Fischer, P. M. and Lane, D. P., Current Medicinal Chemistry, 7, 1213–1245 (2000); Mani, S., Wang, C, Wu, K., Francis, R. 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).

**[0044]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der CDK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

**[0045]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer ERK-2-vermittelten Krankheit mit einem ERK-2-Inhibitor.

**[0046]** Die Begriffe „ERK-vermittelte Krankheit“ oder „ERK-vermittelter Zustand“ bedeuten, wie hierin verwendet, eine beliebige Krankheit oder ein anderer schädlicher Zustand, von welchem bekannt ist, dass ERK eine Rolle spielt. Die Begriffe „ERK-2-vermittelte Krankheit“ oder „ERK-2-vermittelter Zustand“ bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch Behandeln mit einem ERK-2-Inhibitor gemildert werden. Zu solchen Zu-



ständen zählen, ohne Einschränkung, Krebs, Schlaganfall, Diabetes, Hepatomegalie, kardiovaskuläre Krankheiten, einschließlich Cardiomegalia, Alzheimer Krankheit, Cystische Fibrose, virale Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Atherosklerose, Restenose, Psoriasis, allergische Störungen, einschließlich Asthma, Entzündung, neurologische Störungen and Hormon-bezogene Krankheiten. Der Begriff „Krebe" beinhaltet, ohne jedoch daraufbeschränkt zu sein, die folgenden Krebse: Brust, Eierstock, Cervix, Prostata, Hoden, Urogenitaltrakt, Speiseröhre, Larynx, Glioblastom, Neuroblastom, Magen, Haut, Keratocanthom, Lunge, Epidermoidkarzinom, Großzellkarzinom, Kleinzellkarzinom, Lungen-Adenokarzinom, Knochen, Kolon, Adenom, Bauchspeicheldrüse, Adenokarzinom, Schilddrüse, follikuläres Karzinom, undifferenziertes Karzinom, Papillenkarzinom, Seminom, Melanom, Sarkom, Blasenkarzinom, Leberkarzinom, und biliäre Passagen, Nierenkarzinom, myeloische Störungen, lymphoide Störungen, Hodgkin, Haarzell, bukkale Höhle und Pharynx (oral), Lippe, Zunge, Mund, Pharynx, Dünndarm, Kolon-Rektum, Dickdarm, Rektum, Hirn und Zentralnervensystem, und Leukämie. ERK-2-Proteinkinase und seine Auswirkungen in verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver et al., 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie et al., 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman et al., 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel et al., 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589].

**[0047]** Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der ERK-2-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

**[0048]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer AKT-vermittelten Krankheit mit einem AKT-Inhibitor.

**[0049]** Die Begriffe „AKT-vermittelte Krankheit" oder „AKT-vermittelter Zustand" bedeuten, wie hierin verwendet, eine beliebige Krankheit oder ein anderer schädlicher Zustand, von welchem bekannt ist, dass AKT eine Rolle spielt. Die Begriffe „AKT-vermittelte Krankheit" oder „AKT-vermittelter Zustand" bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch Behandeln mit einem AKT-Inhibitor gemildert werden. Zu AKT-vermittelten Krankheiten oder Zuständen zählen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, proliferative Störungen, Krebs, und neurodegenerative Störungen. Der Zusammenhang von AKT, ebenfalls als Proteinkinase B bekannt, mit verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Khwaja, A., *Nature*, S. 33–34, 1990; Zang, Q. Y., et al, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000].

**[0050]** Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der AKT Aktivität in einer biologische Probe oder einem Patienten.

**[0051]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Src-vermittelten Krankheit mit einem Src-Inhibitor.

**[0052]** Die Begriffe „Src-vermittelte Krankheit" oder „Src-vermittelter Zustand" bedeuten, wie hierin verwendet, eine beliebige Krankheit oder einen anderen schädlichen Zustand, von welchem bekannt ist, dass Src eine Rolle spielt. Die Begriffe „Src-vermittelte Krankheit" oder „Src-vermittelter Zustand" bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch Behandeln mit einem Src-Inhibitor gemildert werden. Zu solchen Zuständen zählen, ohne Einschränkung, Hyperkalzämie, Osteoporose, Osteoarthritis, Krebs, symptomatische Behandlung von Knochenmetastasen, und Paget Krankheit. Src Proteinkinase und seine Auswirkungen in verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano et al., *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717, (2000); Talamonti, *J. Clin. Invest.*, 91, 53 (1993); Lutz, *Biochem. Biophys. Res.* 243, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, 261, 13754 (1986); Bolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 2251 (1987); Masaki, *Hepatology*, 27, 1257 (1998); Biscardi, *Adv Cancer Res.*, 76, 61 (1999); Lynch, *Leukemia*, 7, 1416 (1993); Wiener, *Clin. Cancer Res.*, 5, 2164 (1999); Staley, *Cell Growth Diff.*, 8, 269 (1997)].

**[0053]** Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel oder einer Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verwendung beim Inhibieren der Src-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

**[0054]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Lck-vermittelten Krankheit mit einem Lck-Inhibitor.

**[0055]** Die Begriffe „Lck-vermittelte Krankheit“ oder „Lck-vermittelter Zustand“ bedeuten, wie hierin verwendet, eine beliebige Krankheit oder ein anderer schädlicher Zustand, von welchem bekannt ist, dass Lck eine Rolle spielt. Die Begriffe „Lck-vermittelte Krankheit“ oder „Lck-vermittelter Zustand“ bedeuten auch jene Krankheiten oder Zustände, die durch Behandeln mit einem Lck-Inhibitor gemildert werden. Zu Lck-vermittelten Krankheiten oder Zuständen zählen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, Autoimmunerkrankungen wie Transplantatabstoßung, Allergien, Rheumatoide Arthritis, und Leukämie. Der Zusammenhang von Lck mit verschiedenen Krankheiten wurde beschrieben [Molina et al., Nature, 357, 161 (1992)].

**[0056]** Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I oder eine Zusammensetzung, welche diese Verbindung aufweist, für die Verbindung beim Inhibieren der Lck-Aktivität in einer biologischen Probe oder einem Patienten.

**[0057]** Der Begriff „pharmazeutisch annehmbarer Träger, Adjuvans, oder Vehikel“ betrifft einen nicht-toxischen Träger, ein Adjuvans, oder ein Vehikel, der/das einem Patienten, zusammen mit einer Verbindung dieser Erfindung verabreicht werden kann, und welcher die pharmakologische Aktivität davon nicht zerstört.

**[0058]** Der Begriff „Patient“ beinhaltet menschliche und tierische Lebewesen.

**[0059]** Der Begriff „biologische Probe“ beinhaltet, wie hierin verwendet, ohne Einschränkung, Zellkulturen oder Extrakte davon, Enzymzubereitungen, die für in vitro Untersuchungen geeignet sind, von einem Säugetier erhaltenes Biopsie-Material oder Extrakte davon; und Blut, Speichel, Urin, Fäzes, Samen, Tränen oder andere Körperflüssigkeiten oder Extrakte davon.

**[0060]** Eine Menge, die wirksam ist, die Proteinkinase, zum Beispiel, Aurora-2 und GSK-3, zu inhibieren, ist eine Menge, die eine messbare Inhibierung der Kinaseaktivität hervorruft, im Vergleich zu der Aktivität des Enzyms in der Abwesenheit eines Inhibitors. Es kann ein beliebiges Verfahren verwendet werden, um die Inhibierung zu bestimmen, wie zum Beispiel, die unten beschriebenen biologischen Untersuchungsbeispiele.

**[0061]** Pharmazeutisch annehmbare Träger, die in diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden können, sind allgemein im Stand der Technik bekannt. Sie beinhalten, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Ionenaustauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, wie humanes Serumalbumin, Puffersubstanzen, wie Phosphate, Glycin, Sorbinsäure, Kaliumsorbat, partial Glyceridmischungen von gesättigten pflanzlichen Fettsäuren, Wasser, Salze oder Elektrolyte, wie Protaminsulfat, Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Zinksalze, kolloidale Kieselsäure, Magnesiumtrisilikat, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose-basierende Substanzen, Polyethylenglycol, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate, Wachse, Polyethylene-polyoxypropylene-Blockpolymere, Polyethylenglycol und Lanolin.

**[0062]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können oral, parenteral, mittels Inhalationspray, topisch, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder über ein implantiertes Reservoir verabreicht werden. Der Begriff "parenteral" beinhaltet, wie hierin verwendet, subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraartikuläre, intrasynoviale, intrasternale, intrathekal, intrahepatisch, intraläsionale und intrakraniale Injektion- oder Infusionstechniken. Vorzugsweise wird die Zusammensetzung oral, intraperitoneal oder intravenös verabreicht.

**[0063]** Sterile injizierbaren Formen der Zusammensetzungen dieser Erfindung können wässrige oder ölige Suspensionen sein. Diese Suspensionen können gemäß im Fach bekannter Techniken unter Verwendung geeigneter Dispergier oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel formuliert werden. Die sterile injizierbare Zubereitung kann eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteral-annehmbaren Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, beispielsweise eine Lösung in 1,3-Butandiol sein. Unter den annehmbaren Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchlorid-Lösung. Zusätzlich werden sterile Fettöle als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium üblicherweise verwendet. Für diesen Zweck kann jedes milde Fettöl, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride verwendet werden. Fettsäuren, wie Ölsäure und ihre Glyceridderivate sind bei der Zubereitung von injizierbaren Zusammensetzungen nützlich, ebenso sind natürliche pharmazeutisch-akzeptable Öle, wie Olivenöl oder Rizinusöl, insbesondere in ihren polyoxyethylierten Formen. Diese Öllösungen oder Suspensionen können auch ein langkettiges Alkohol-Verdünnungsmittel oder Dispergiermittel, wie Carboxymethylcellulose

oder ähnliche Dispergiermittel enthalten, die für gewöhnlich in der Formulierung von pharmazeutisch-akzeptablen Dosierungsformen verwendet werden, einschließlich Emulsionen und Suspensionen. Andere häufig verwendete oberflächenaktive Stoffe, wie Tweens, Spans und andere Emulgatoren oder Bioverfügbarkeitsverstärker, die für gewöhnlich in der Herstellung von pharmazeutisch annehmbaren festen, flüssigen oder anderen Dosierungsformen verwendet werden, können für die Zwecke der Formulierung verwendet werden.

**[0064]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können oral in jeder oral-annehmbaren Dosierungsform verabreicht werden, einschließlich, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Kapseln, Tabletten, wässrige Suspensionen oder Lösungen. Im Falle von Tabletten für die orale Verwendung, zählen zu häufig verwendeten Trägern Laktose und Maisstärke. Gleitmittel, wie Magnesiumstearat werden typischerweise hinzugefügt. Für die orale Verabreichung in einer Kapselform umfassen nützliche Verdünnungsmittel Laktose und getrocknete Maisstärke. Wenn wässrige Suspensionen für die orale Verwendung erforderlich sind, wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspensionsmitteln vereinigt. Wenn gewünscht können bestimmte Süsstoffe, Aroma- oder Farbstoffe auch hinzugefügt werden.

**[0065]** Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung in der Form von Suppositorien für die rektale Verabreichung verabreicht werden. Diese können durch Mischen des Wirkstoffes mit einem geeigneten nicht-irritierenden Exciptienten hergestellt werden, welcher bei Raumtemperatur fest ist, jedoch bei rektalen Temperaturen flüssig ist, und wird deshalb im Rektum schmelzen, um das Arzneimittel freizusetzen. Zu solchen Materialien zählen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglycole.

**[0066]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können topisch verabreicht werden, insbesondere wenn das Behandlungsziel Bereiche und Organe einschließt, die leicht für die topische Anwendung zugänglich sind, einschließlich Augenkrankheiten, Hautkrankheiten oder Krankheiten des unteren Darmtraktes. Geeignete topische Formulierungen werden leicht für jeden(s) dieser Bereiche oder Organe hergestellt.

**[0067]** Eine topische Anwendung für den unteren Darmtrakt kann mit einer rektalen Suppositoriumformulierung (siehe oben) oder mit einer geeigneten Klistierformulierung bewerkstelligt werden. Topisch-transdermale Pflaster können auch verwendet werden.

**[0068]** Für topische Anwendungen können die pharmazeutischen Zusammensetzungen in einer geeigneten Salbe formuliert werden, die den Wirkstoff in einem oder mehreren Trägern suspendiert oder aufgelöst enthält. Zu Trägern für die topische Verabreichung der Verbindungen dieser Erfindung zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein. Mineralöl, flüssige Vaseline, weiße Vaseline, Propylenglycol, Polyoxyethylen, Polyoxypropylen-Verbindungen, Emulgierwachs und Wasser. Alternativ kann die pharmazeutische Zusammensetzung in eine geeignete Lotion oder Creme formuliert werden, die die Wirkstoffe in einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern suspendiert oder aufgelöst enthalten. Zu geeigneten Trägern zählen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Mineralöl, Sorbitan-Monostearat, Polysorbat 60, Cetylester-Wachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalcohol und Wasser.

**[0069]** Für die ophthalmische Verwendung können die pharmazeutischen Zusammensetzungen als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH angepasster steriler Salzlösung, oder vorzugsweise als Lösung in isotonischer, pH angepasster steriler Salzlösung, entweder mit oder ohne Konservierungsmittel, wie Benzylalkoniumchlorid formuliert werden. Alternativ können die pharmazeutischen Zusammensetzungen für die ophthalmischen Anwendungen in einer Salbe, wie Vaseline formuliert werden.

**[0070]** Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch durch nasal Aerosole oder Inhalation verabreicht werden. Solche Zusammensetzungen werden gemäß im Fach der pharmazeutischen Formulierung bekannter Techniken hergestellt werden und können als Lösungen in Salzlösungen zubereitet werden, die Benzylalkohol oder andere geeignete Konservierungsmittel, Absorptionsförderer (Katalysator), um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, Fluorkohlenstoffe, und/oder andere herkömmliche Auflösungs- oder Dispergiermittel verwenden.

**[0071]** Zusätzlich zu den Verbindungen dieser Erfindung können auch pharmazeutisch annehmbare Derivate oder Pro-Pharmaka von Verbindungen dieser Erfindung in Zusammensetzungen eingesetzt werden, um die oben-identifizierten Krankheiten oder Störungen zu behandeln oder zu verhindern.

**[0072]** Ein „pharmazeutisch annehmbares Salz“ bedeutet ein beliebiges pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung dieser Erfindung, das nach Verabreichung an einen Empfänger in der Lage ist, entweder di-

rekt oder indirekt, eine Verbindung dieser Erfindung oder ein inhibitorisch-aktiver Metabolit oder Rest davon bereitzustellen. Besonders bevorzugte Salze sind jene, die die Bioverfügbarkeit von Verbindungen dieser Erfindung erhöhen, wenn solche Verbindungen einem Patienten verabreicht werden (z.B., durch Ermöglichen einer oral verabreichten Verbindungen, leichter vom Blut absorbiert zu werden) oder welche die Abgabe einer Stammverbindung an ein biologisches Kompartiment (z.B. das Hirn oder lymphatische System) im Verhältnis zu der Stammspezies erhöhen.

**[0073]** Pharmazeutisch annehmbare Salze von Verbindungen dieser Erfindung schließen ohne Einschränkung Metallsalze ein.

**[0074]** Pharmazeutisch annehmbare Salze von Verbindungen dieser Erfindung schließen jene ein, die von pharmazeutische annehmbaren anorganischen und organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Zu Beispielen von geeigneten Säuresalze zählen Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzensulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphorsulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Format, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Glycolat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Malonat, Methansulfonat, 2-Naphthalensulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Palmoat, Pectinat, Persulfat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Picrat, Pivalat, Propionat, Salicylat, Succinat, Sulfat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat. Andere Säuren, wie Oxalsäure, obwohl sie selbst nicht pharmazeutisch annehmbar sind, können in der Herstellung von Salzen verwendet werden, die als Zwischenprodukte beim Erhalten der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze nützlich sind.

**[0075]** Zu Salzen, die von geeigneten Basen abgeleitet sind, zählen Alkalimetalle (z.B., Natrium und Kalium), Erdalkalimetalle (z.B. Magnesium), Ammonium und  $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ -Salze. Diese Erfindung zieht auch die Quaternisierung von jeder basischen Stickstoff-enthaltenden Gruppe der hierin offenbarten Verbindungen in Betracht. Wasser oder öl-lösliche oder dispergierbare Produkte können durch eine solche Quaternisierung erhalten werden.

**[0076]** Die Menge an Proteinkinaseinhibitor, die mit den Trägermaterialien vereinigt werden kann, um einen Einzeldosierungsform zu erzeugen, wird von dem zu behandelnden Patienten und von der jeweiligen Verabreichungsart abhängen. Vorzugsweise sollte die Zusammensetzung so formuliert werden, dass eine Dosierung zwischen 0.01–100 mg/kg Körpergewicht/Tag Inhibitor an einen diese Zusammensetzungen empfangenen Patienten verabreicht wird.

**[0077]** Es sollte verständlich sein, dass eine spezifische Dosierung und Behandlungsplan für einen bestimmten Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird, einschließlich der Aktivität der spezifischen, eingesetzten Verbindung, dem Alter, dem Körpergewicht, dem allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, Ernährung, Verabreichungszeit, Exkretionsrate, Arzneimittelkombination, und der Beurteilung des behandelnden Arztes und der Schwere der bestimmten zu behandelnden Krankheit. Die Menge des Inhibitors wird auch von der bestimmten Verbindung in der Zusammensetzung abhängen.

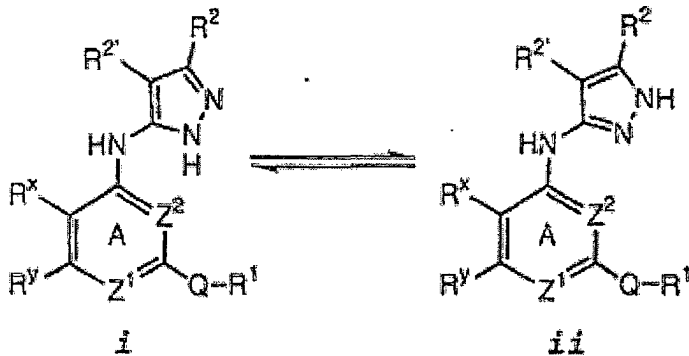
**[0078]** In Abhängigkeit von dem bestimmten Proteinkinase-vermittelten Zustand, der behandelt oder verhindert wird, können zusätzliche therapeutische Wirkstoffe, die normalerweise verabreicht werden soll, um diese Bedingung zu behandeln oder zu verhindern, zusammen mit dem Inhibitor dieser Erfindung verabreicht werden. Zum Beispiel können bei der Behandlung von Krebs andere chemotherapeutische Mittel oder andere antiproliferative Mittel mit den vorliegenden Verbindungen kombiniert werden, um Krebs zu behandeln. Zu diesen Mittel zählen, ohne Einschränkung Adriamycin, Dexamethason, Vincristin, Cyclophosphamid, Fluorouracil, Topotecan, Taxol, Interferone, und Platin-Derivative.

**[0079]** Zu anderen Beispielen von Wirkstoffen, mit denen die Inhibitoren dieser Erfindung kombiniert werden können, zählen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Mittel zum Behandeln von Diabetes, wie Insulin oder Insulin-Analoga, in injizierbarer oder Inhalationsform, Glitazone, Alpha Glucosidase-Inhibitoren, Biguanide, Insulinsensibilisatoren und Sulfonylharnstoff; entzündungshemmende Mittel, wie Corticosteroide, TNF Blocker, IL-1 RA, Azathioprin, Cyclophosphamid, und Sulfasalazin; immunomodulatorische and immunsuppressive Mittel, wie Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, Mycophenolat-Mofetil, Interferone, Corticosteroide, Cyclophosphamid, Azathioprine, und Sulfasalazin; Neurotrophe Faktoren, wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren, MAO-Inhibitoren, Interferone, Anticonvulsiva, Ionenkanal-Blocker, Riluzol, und Anti-Parkinson Mittel; Mittel zum Behandeln von kardiovaskulärer Krankheiten, wie Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren, Diuretica, Nitrate, Calciumkanal-Blocker, und Statine; Mittel zum Behandeln von Leberkrankheiten, wie Corticosteroide, Cholestyramin, Interferone, und antivirale Mittel; Mittel zum Behandeln von Blutkrankheiten, wie Corticosteroide, antileukämi-

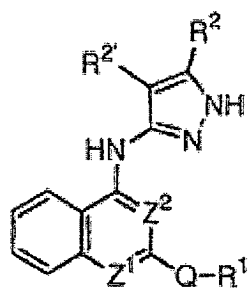
sche Mittel, und Wachstumsfaktoren; und Mittel zum Behandeln von Immundefizienzerkrankungen, wie Gamma-Globulin.

**[0080]** Diese zusätzlichen Mittel können getrennt von der Proteinkinase-Inhibitor-enthaltenden Zusammensetzung, als Teil eines Mehrfachdosierungsplans verabreicht werden. Alternativ können diese Mittel, zusammen mit dem Proteinkinase-Inhibitor dieser Erfindung in einer einzelnen Zusammensetzung vermischt, Teil einer Einzeldosierungsform sein.

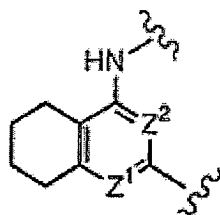
**[0081]** Verbindungen dieser Erfindung können in alternativen tautomeren Formen, wie in den unten gezeigten Tautomeren i und ii, vorliegen. Wenn nichts anderes angegeben, bedeutet die Darstellung von einem Tautomer, dass das Andere eingeschlossen ist.



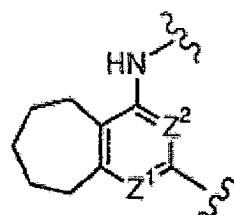
**[0082]**  $R^x$  und  $R^y$  können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, was ein Ring A enthaltendes bicyclisches Ringsystem bereitstellt. Zu bevorzugten  $R^x/R^y$  Ringen zählen ein 5-, 6-, oder 7-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei dieser  $R^x/R^y$  Ring gegebenenfalls substituiert ist. Beispiele von Ring A enthaltenden bicyclischen Systemen sind unten durch die Verbindungen I-A bis I-BB gezeigt, wobei  $Z^1$  Stickstoff oder  $C(R^8)$  ist und  $Z^2$  ist Stickstoff oder  $C(H)$ .



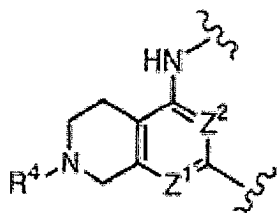
I-A



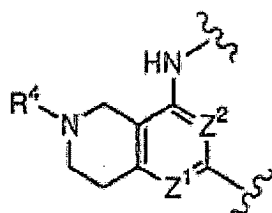
I-B



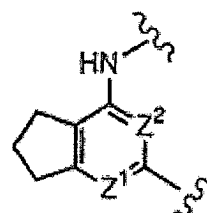
I-C



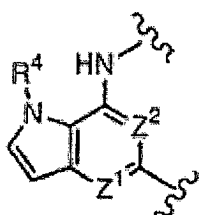
I-D



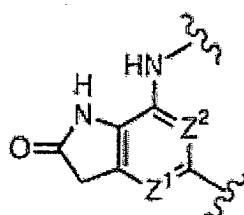
I-E



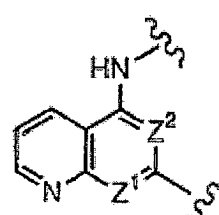
I-F



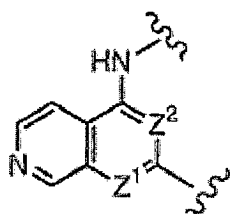
I-G



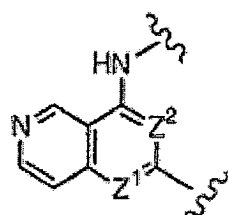
I-H



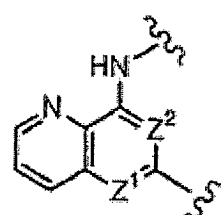
I-I



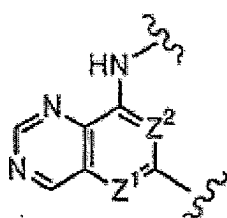
I-J



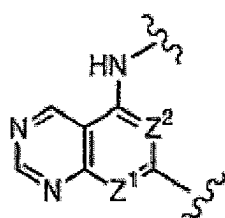
I-K



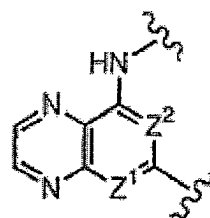
I-L



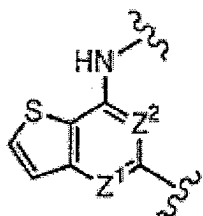
I-M



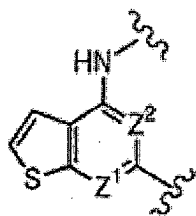
I-N



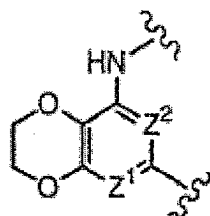
I-O



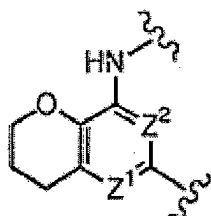
I-P



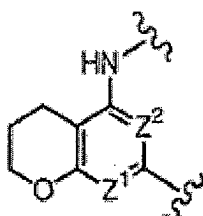
I-Q



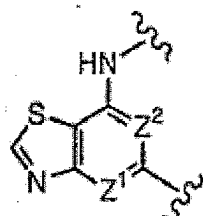
I-R



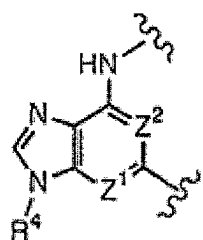
I-S



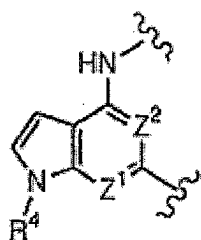
I-T



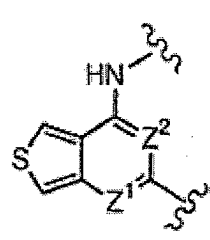
I-U



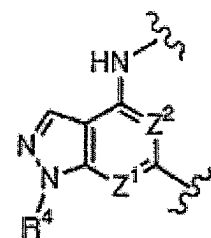
I-V



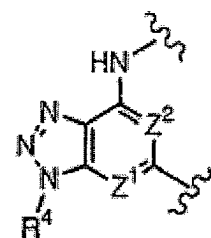
I-W



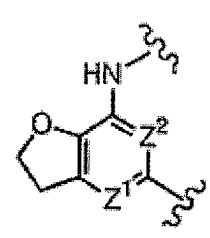
I-X



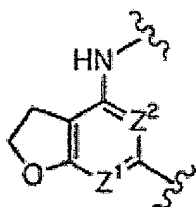
I-Y



I-Z



I-AA

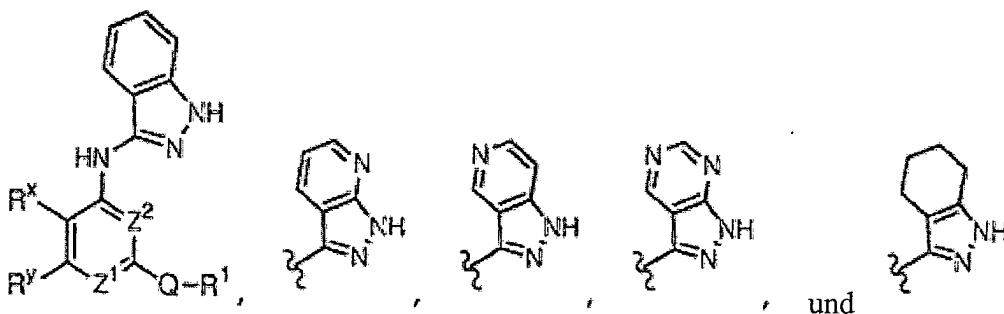


## I-BB

**[0083]** Zu Bevorzugten bicyclischen Ring A-Systemen zählen I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-I, I-J, I-K, I-P, I-Q, I-V, und I-U, vorzugsweise I-A, I-B, I-D, I-E, I-J, I-P, und I-V, und am meisten bevorzugt I-A, I-B, I-D, I-E und I-J.

**[0084]** Im monocyclischen Ring A System zählen zu bevorzugten Rx-Gruppen, wenn vorhanden, Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C<sub>1-4</sub> aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, oder Isopropyl. Bevorzugte Ry Gruppen, wenn vorhanden, beinhalten T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>, wobei T eine Valenzbindung oder Methylen ist, L ist -O-, -S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- oder -N(R<sup>4</sup>)-, und R<sup>3</sup> ist -R-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, oder -OR. Zu bevorzugten Ry Gruppen zählen 5-6 gliedrige Heteroaryl- oder Heterocyclringe, wie 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, oder Piperazinyl; C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl oder t-Butyl; Alkoxyalkylamino, wie Methoxyethylamino, Alkoxyalkyl, wie Methoxymethyl oder Methoxyethyl; Alkyl- oder Dialkylamino, wie Ethylamino oder Dimethylamino; Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, wie Dimethylaminopropoxy; Acetamido; und gegebenenfalls substituiertes Phenyl wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl.

**[0085]** Im bicyclischen Ring A-System, kann der gebildete Ring, wenn R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> zusammengefasst sind substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, wobei R und R<sup>4</sup> wie oben definiert sind. Zu bevorzugten R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> Ring-Substituenten zählen -Halogen, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe ist R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, und somit ein bicyclisches Ringsystem, welches ein Pyrazolring enthält, bereitzustellen. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring, wobei dieser kondensierte Ring gegebenenfalls substituiert ist. Diese sind beispielhaft in der folgenden Formel I-Verbindungen dargestellt, die ein Pyrazol-enthaltendes bicyclische Ringsystem aufweisen:



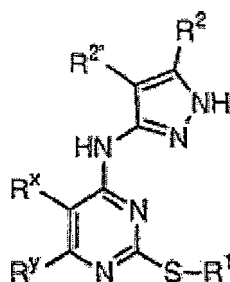
**[0086]** Zu bevorzugten Substituenten am kondensierten R<sup>2</sup>/R<sup>2</sup> Ring zählen ein oder mehrere der folgenden: -Halogen, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-3</sub> Alkyl, -C<sub>1-3</sub> Haloalkyl, -NO<sub>2</sub>, -O(C<sub>1-3</sub> Alkyl), -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> Alkyl), -CN, -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> Alkyl), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OC(O)NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub> Alkyl), -NHC(O)(C<sub>1-3</sub> Alkyl), -C(O)NH<sub>2</sub>, und -CO(C<sub>1-3</sub> Alkyl), wobei das (C<sub>1-3</sub> Alkyl) am meisten bevorzugt Methyl ist.

**[0087]** Wenn das Pyrazol-Ringsystem monocyclisch ist, zählen zu bevorzugten R<sup>2</sup> Gruppen Wasserstoff, C<sub>1-4</sub> Aliphatisch, Alkoxy-carbonyl, (un)substituiertes Phenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Phenylaminocarbonyl, und (N-Heterocycl)carbonyl. Zu Beispielen solcher bevorzugter R<sup>2</sup> Substituenten zählen Methyl, Cyclopropyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, t-Butyl, Cyclopentyl, Phenyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>2</sub>Ph, CONH(cyclohexyl), CON(Et)<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ph, CONH(n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>),



CON(Et)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CON(n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, CO(3-Ethoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-tolyl), CONHCH<sub>3</sub>, CO(Morpholin-1-yl), CO(4-Methylpiperazin-1-yl), CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CONH<sub>2</sub>, und CO (Piperidin-1-yl). Eine bevorzugte R<sup>2</sup> Gruppe ist Wasserstoff.

**[0088]** Eine Ausführungsform, die kein Aspekt dieser Erfindung ist, die besonders zum Behandeln von Aurora-2-vermittelten Krankheiten nützlich ist, betrifft Verbindungen der Formel IIa:



IIa

oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Pro-Pharmakon davon, wobei:

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

R<sup>1</sup> ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>5</sup>, oder V-Z-R<sup>5</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R<sup>4</sup>;

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

Z ist eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses kondensierten durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses kondensierten durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R<sup>4</sup>;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> Aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

jeder R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

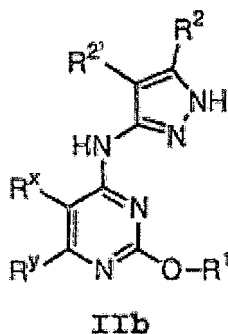
V ist -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R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

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

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

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

**[0090]** Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIb:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

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

$R^1$  ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T- $R^5$ , oder V-Z- $R^5$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch  $-R^4$ ;

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

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

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

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

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus  $C_{1-6}$  Aliphatisch,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

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

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

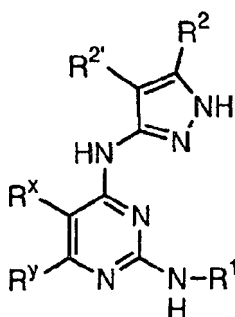
V ist -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R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

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

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

jeder R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>7</sup> am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5-8 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

**[0091]** Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIc:



**IIc**

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst sind, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5-7 gliedrigen Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff dieses durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>3</sup>, oder L-Z-R<sup>3</sup>, und jeder substituierbare Ringstickstoff dieses durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten Rings unabhängig durch R<sup>4</sup> substituiert ist;

R<sup>1</sup> ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5-7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8-10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1-4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>5</sup>, oder V-Z-R<sup>5</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R<sup>4</sup>;

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

Z ist eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5-8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0-3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R<sup>4</sup>;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliphat, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5-10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5-10 Ringatomen;

jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> Aliphat),

$-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ , oder  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ;

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

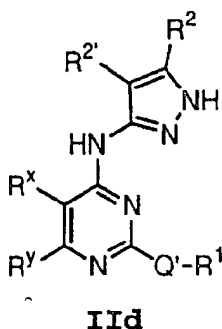
V ist  $-\text{O-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{SO-}$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)-$ ,  $-\text{CO-}$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO-}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O-}$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

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

jeder  $\text{R}^6$  ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_{1-4}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $\text{R}^6$  Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und

jeder  $\text{R}^7$  ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_{1-6}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $\text{R}^7$  am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

**[0092]** Eine weitere Ausführungsform, die besonders zum Behandeln von Aurora-2-vermittelten Krankheiten nützlich ist, betrifft Verbindungen der Formel IId:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

$\text{Q}'$  ist ausgewählt aus  $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ , 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl oder 1,3-Cyclobutandiyl;

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

$\text{R}^1$  ist  $\text{T}(\text{Ring D})$ ;

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $\text{T-R}^5$ , oder  $\text{V-Z-R}^5$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch  $-\text{R}^4$ ;

T ist eine Valenzbindung oder eine  $\text{C}_{1-4}$  Alkyliden-Kette; wobei wenn  $\text{Q}'$   $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$  ist, ist eine Methylengruppe dieser  $\text{C}_{1-4}$  Alkyliden-Kette gegebenenfalls durch  $-\text{O-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)-$ ,  $-\text{CO-}$ ,  $-\text{CONH-}$ ,  $-\text{NHCO-}$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH-}$ ,  $-\text{NHSO}_2-$ ,  $\text{CO}_2-$ ,  $\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH-}$ , oder  $-\text{NHCO}_2-$  ersetzt;

Z ist eine  $\text{C}_{1-4}$  Alkyliden-Kette;

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

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  sind unabhängig ausgewählt aus  $-\text{R}$ ,  $-\text{T-W-R}^6$ , oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{R}^7$ , oder  $-\text{V-R}^6$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch  $\text{R}^4$ ;

$\text{R}^3$  ist ausgewählt aus  $-\text{R}$ ,  $-\text{Halogen}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{COR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,

$-S(O)_2R$ ,  $-SR$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-CON(R^7)_2$ ,  $-SO_2N(R^7)_2$ ,  $-OC(=O)R$ ,  $-N(R^7)COR$ ,  $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ Aliph})$ ,  $-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^7)CON(R^7)_2$ ,  $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ , oder  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus  $C_{1-6}$  Aliph,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

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

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

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

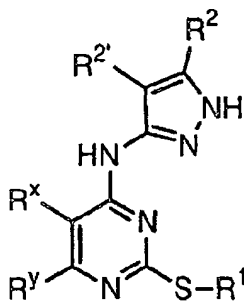
W ist  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$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

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

jeder  $R^6$  ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder eine  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$  Gruppen am selben Kohlenstoffatom werden zusammengefasst, um einen 3–6 gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden; und

jeder  $R^7$  ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^7$  am selben Stickstoffatom werden mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

**[0093]** Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIa:



**IIIa**

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

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

$R^1$  ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^5$ , oder  $V-Z-R^5$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch  $-R^4$ ;

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

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

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

$R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig ausgewählt aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten kondensierten Rings unab-

hängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R<sup>4</sup>;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliphät, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> Aliphät), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

jeder R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphät), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

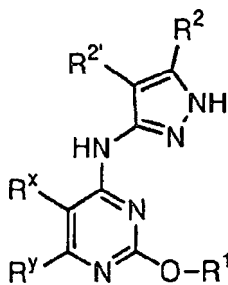
V ist -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R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

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

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

jeder R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>7</sup> am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

**[0094]** Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIb:



**IIIb**

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind unabhängig ausgewählt aus T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>5</sup>, oder V-Z-R<sup>5</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R<sup>4</sup>;

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

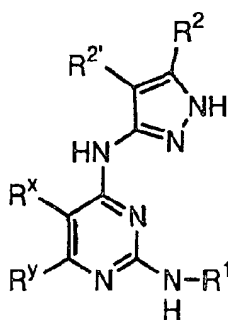
Z ist eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff

dieses durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch  $R^4$ ;  
 $R^3$  ist ausgewählt aus -R, -Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -COCH<sub>2</sub>COR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -S(O)<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>7</sup>)COR, -N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> Aliph), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;  
 jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliph, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen;  
 jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> Aliph), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;  
 jeder R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliph), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;  
 V ist -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-, -OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, oder -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;  
 W ist -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, oder -CON(R<sup>6</sup>)-;  
 jeder R<sup>6</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup> Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und  
 jeder R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>7</sup> am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

**[0095]** Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIc:



**IIIc**

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind unabhängig ausgewählt aus T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>5</sup>, oder V-Z-R<sup>5</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R<sup>4</sup>;

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

Z ist eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten kondensierten Rings unab-

hängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R<sup>4</sup>;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliphät, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> Aliphät), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

jeder R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphät), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

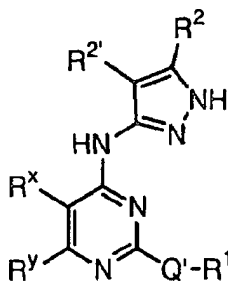
V ist -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>6</sup>)CO-, -N(R<sup>6</sup>)C(O)O-, -N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -N(R<sup>6</sup>)N(R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

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

jeder R<sup>6</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup> Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und

jeder R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>7</sup> am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

**[0096]** Eine andere Ausführungsform, welche kein Aspekt dieser Erfindung ist, betrifft Verbindungen der Formel IIIc:



IIIId

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Q' ist ausgewählt aus -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl oder 1,3-Cyclobutandiyl;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind unabhängig ausgewählt aus T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>5</sup>, oder V-Z-R<sup>5</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch -R<sup>4</sup>;

T ist eine Valenzbindung oder eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette; wobei wenn Q' -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>- ist, ist eine Methylengruppe dieser C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette gegebenenfalls durch -O-, -S-, N(R<sup>4</sup>)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, CO<sub>2</sub>-, OC(O)-, -OC(O)NH-, oder -NHCO<sub>2</sub>- ersetzt.

Z ist eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättig-



ten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch  $R^2$  und  $R^2'$  gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , oder  $-V-R^6$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch  $R^2$  und  $R^2'$  gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch  $R^4$ ;

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

jeder  $R$  ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus  $C_{1-6}$  Aliph,  $C_{6-10}$  Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

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

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

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

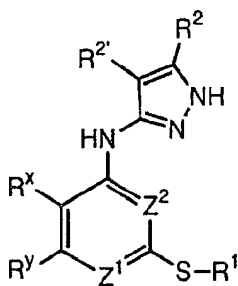
$W$  ist  $-C(R^6)_2O-$ ,  $-C(R^6)_2S-$ ,  $-C(R^6)_2SO-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2-$ ,  $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(R^6)OC(O)-$ ,  $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ ,  $-C(R^6)=NN(R^6)-$ ,  $-C(R^6)=N-O-$ ,  $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$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

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

jeder  $R^6$  ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder eine  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^6$  am selben Kohlenstoffatom sind zusammengefasst, um einen 3–6 gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden; und

jeder  $R^7$  ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe, oder zwei  $R^7$  am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl- oder Heteroaryl-Ring zu bilden.

**[0097]** Eine andere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft Verbindungen der Formel IVa:



**IVa**

oder einem pharmazeutisch-annehmbaren Salz davon, wobei:

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

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

$R^1$  ist  $T$ -(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocycl oder Carbocycl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocycl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^5$ , oder  $V-Z-R^5$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch  $-R^4$ ;

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

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

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch R<sup>4</sup>;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliphät, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> Aliphät), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

jeder R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphät), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

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

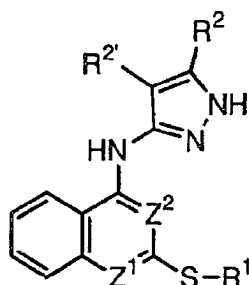
W ist -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-,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

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

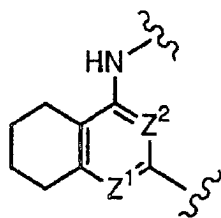
jeder R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>7</sup> am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden;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

R<sup>8</sup> ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphät), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

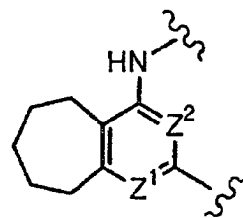
**[0098]** Bevorzugte durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildete Ringe der Formel IVa schließen einen 5-, 6-, oder 7-gliedrigen ungesättigten oder teilweise gesättigten Ring mit 0–2 Heteroatomen ein, wobei dieser R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies stellt ein bicyclisches Ringsystem, welches einen Pyridin-Ring enthält, bereit. Bevorzugte Pyridin-Ringsysteme der Formel IVa sind unten gezeigt.



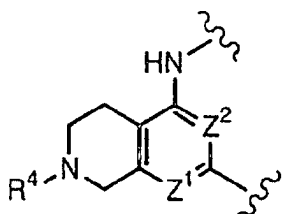
IVa-A



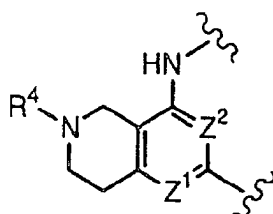
IVa-B



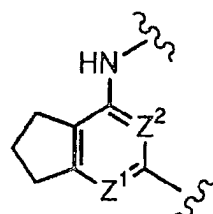
IVa-C



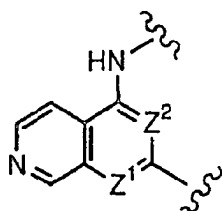
IVa-D



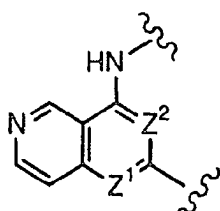
IVa-E



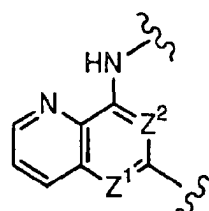
IVa-F



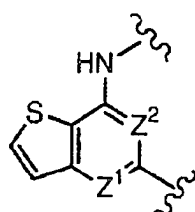
IVa-J



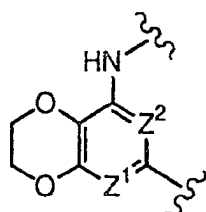
IVa-K



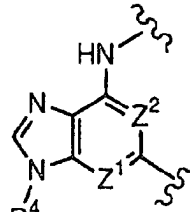
IVa-L



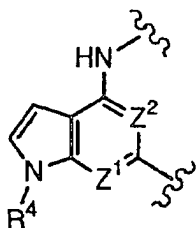
IVa-P



IVa-R



IVa-V



IVa-W

**[0099]** Zu bevorzugteren Pyridin-Ringsystemen der Formel IVa zählen IVa-A, IVa-B, IVa-D, IVa-E, IVa-J, IVa-P, und IVa-V, am meisten bevorzugt IVa-A, IVa-B, IVa-D, IVa-E und IVa-J. Noch mehr bevorzugte Pyridin-Ringsysteme der Formel IVa sind jene, die oben beschrieben sind, wobei Z<sup>1</sup> Stickstoff ist und Z<sup>2</sup> ist CH.

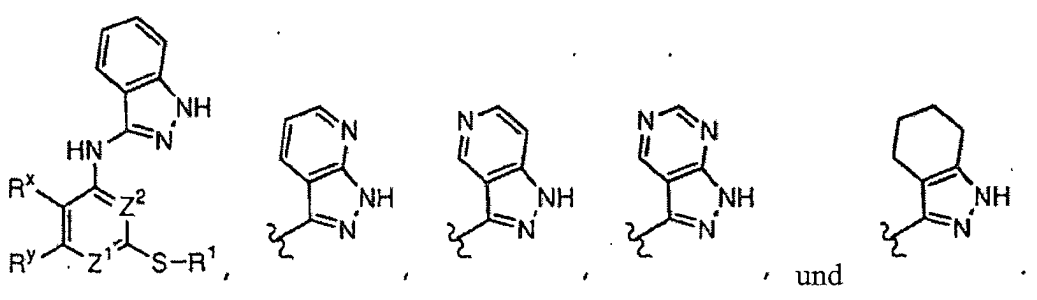
**[0100]** Zu bevorzugten R<sup>x</sup> Gruppen der Formel IVa zählen Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C<sub>1-4</sub> aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, oder Isopropyl.

**[0101]** Zu bevorzugten R<sup>y</sup> Gruppen der Formel IVa zählen T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylene ist, L ist -O-, -S-, oder -N(R<sup>4</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- und R<sup>3</sup> ist -R-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, oder -OR. Zu Beispielen von bevorzugten R<sup>y</sup> Gruppen zählen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, wie Methoxyethylamino, Alkoxyalkyl, wie Methoxymethyl oder Methoxyethyl, Alkyl- oder Dialkylamino, wie Ethylamino oder Dimethylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, wie Dimethylaminopropoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl.

**[0102]** Der Ring, der sich bildet, wenn R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> der Formel IVa zusammengekommen sind, kann substituiert

oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituierter  $\text{C}_{1-6}$  Aliphate),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ , oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ , R und  $\text{R}^4$  sind wie oben definiert. Zu bevorzugten  $\text{R}^x/\text{R}^y$  Ring-Substituenten zählen -Halogen, -R, -OR, -COR,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ ,  $-\text{NO}_2-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{NR}^4\text{COR}$ ,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $\text{C}_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist.

**[0103]** Die  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  Gruppen der Formel IVa können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, somit wird ein bicyclisches Ringsystem bereitgestellt, welches einen Pyrazol-Ring enthält. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind in den folgenden Formel IVa-Verbindungen, die ein Pyrazol-enthaltendes bicyclisches Ringsystem aufweisen, beispielhaft dargestellt:



**[0104]** Zu den bevorzugten Substituenten auf dem kondensierten  $\text{R}^2/\text{R}^2$  Ring der Formel IVa zählen einer oder mehrere der folgenden: -Halogen,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  Alkyl,  $-\text{C}_{1-4}$  Haloalkyl,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  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),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , und  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  Alkyl), wobei das ( $\text{C}_{1-4}$  Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die ( $\text{C}_{1-4}$  Alkyl) Gruppe Methyl.

**[0105]** Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel IVa monocyclisch ist, beinhalten bevorzugte  $\text{R}^2$  Gruppen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, oder einer  $\text{C}_{1-6}$  aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von solchen bevorzugten  $\text{R}^2$  Gruppen zählen Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, i-Propyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl, und Benzyloxypropyl. Ein bevorzugte  $\text{R}^2$ -Gruppe ist Wasserstoff.

**[0106]** Wenn Ring D der Formel IVa monocyclisch ist, zählen zu den bevorzugten Ring D Gruppen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, und Pyrazinyl.

**[0107]** Wenn Ring D der Formel IVa bicyclisch ist, zählen zu den bevorzugten bicyclischen Ring D Gruppen Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyll, Chinoxazolinyll, 1,8-Naphthyridinyl und Isochinolinyl.

**[0108]** Zu den bevorzugten  $\text{T-R}^5$  oder  $\text{V-Z-R}^5$  Substituenten auf Ring D der Formel IVa zählen -Halogen,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $\text{C}_{1-6}$  aliphatische Gruppe,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  und  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$  Aliphate, Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu bevorzugteren  $\text{R}^5$  Substituenten zählen  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONH}(\text{Et})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHAc}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{n-Propyl})$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{Isopropyl})$ ,  $-\text{NHCOEt}$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCO}(\text{Cyclopropyl})$ ,  $-\text{NHCO}(\text{Isobutyl})$ ,  $-\text{NHCOCH}_2$  (Morpholin-4-yl),  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$  (Morpholin-4-yl),  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  (Morpholin-4-yl),  $-\text{NHCO}_2(\text{t-Butyl})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  Aliphate), wie  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  Aliphate) $_2$ , wie  $-\text{NMe}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  Aliphate) wie  $-\text{OMe}$ ,  $\text{C}_{1-4}$  Aliphate wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, oder t-Butyl, und  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  Aliphate).

**[0109]** Zu bevorzugten  $\text{R}^8$  Gruppen der Formel IVa, wenn vorhanden, zählen R, OR, and  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ . Zu Beispielen von bevorzugten  $\text{R}^8$  zählen Methyl, Ethyl,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , (Piperidin-1-yl) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , und  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ .

**[0110]** Bevorzugte Formel IVa-Verbindungen haben eine oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Eigenschaften, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^x$  ist Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe und  $R^y$  ist  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$ , oder  $-OR$ ; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel, oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring ist unabhängig substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylen-Einheit ist;
- (c) Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring; und
- (d)  $R^2$  ist  $-R$  oder  $-T-W-R^6$  und  $R^2$  ist Wasserstoff, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden.

**[0111]** Die mehr bevorzugten Verbindungen der Formel IVa weisen eine oder mehrere, und am meisten bevorzugt alle, der Eigenschaften auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

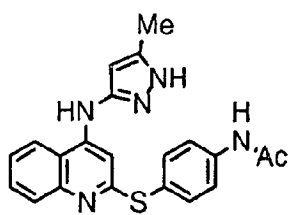
- (a)  $R^y$  ist  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ ; wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, oder 5–6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedrigem Heteroaryl; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Cyclopento, Cyclohexo, Cyclohepto, Thieno, Piperidino, oder Imidazo Ring zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring ist unabhängig substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6 gliedriger monocyclischer oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring;
- (c)  $R^2$  ist  $-R$  und  $R^2$  ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, Phenyl, einem 5–6 gliedrigem Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigem heterocyclischen Ring; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, oder 5–6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedrigem Heteroaryl, und L ist  $-O-$ ,  $-S-$ , oder  $-N(R^4)-$ .

**[0112]** Die noch mehr bevorzugten Verbindungen der Formel IVa weisen eine oder mehrere, und am meisten bevorzugt alle, der Eigenschaften auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

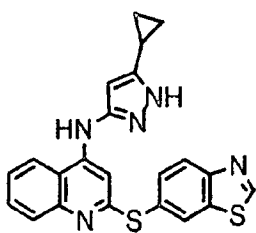
- (a)  $R^x$  ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido und  $R^y$  ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl; oder  $R^x$  und  $R^y$  werden mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Piperidino, oder Cyclohexo-Ring zu bilden, wobei dieser Ring gegebenenfalls substituiert ist mit  $-Halo$ gen,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$ , oder  $-SO_2N(R^4)_2$ , wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ist ein 5–6 gliedriger Aryl- oder Heteroaryl-Ring ist, der gegebenenfalls mit einer oder mehreren Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus  $-Halo$ gen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ;
- (c)  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, oder eine  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe, und  $R^2$  ist Wasserstoff; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, 5–6 gliedriger Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedriger Heteroaryl, und L ist  $-O-$ ,  $-S-$ , oder  $-NH-$ ; und
- (e) Ring D ist mit bis zu drei Substituenten substituiert, die ausgewählt sind aus  $-Halo$ gen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, Phenyl, einem 5–6 gliedrigem Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigem heterocyclischen Ring.

**[0113]** Beispielhafte Verbindungen der Formel IVa sind in Tabelle 9 unten gezeigt.

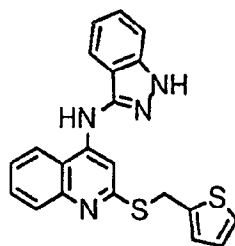
Tabelle 9.



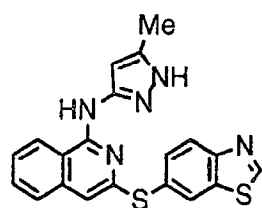
IVa-1



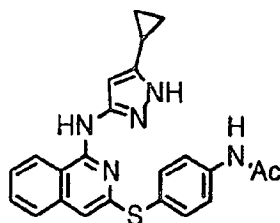
IVa-2



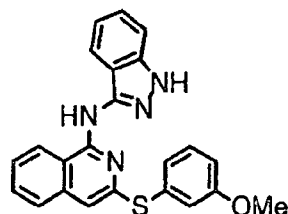
IVa-3



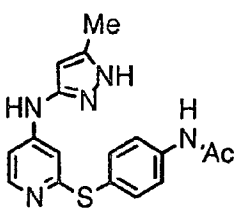
IVa-4



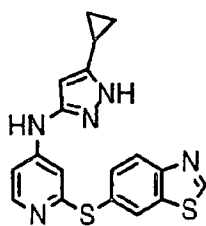
IVa-5



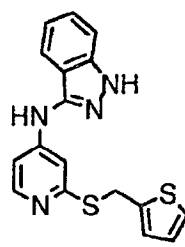
IVa-6



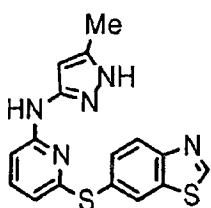
IVa-7



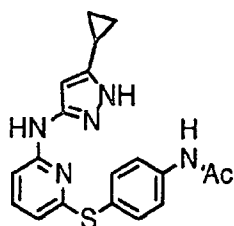
IVa-8



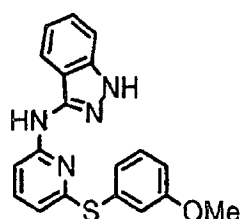
IVa-9



IVa-10



IVa-11



IVa-12

[0114] In einer anderen Ausführungsform stellt diese Erfindung eine Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel IVa und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger aufweist.

[0115] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVa oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

[0116] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVa oder eine diese Verbindung aufweisende Zusammensetzung für die Verwendung beim Inhibieren der Aurora-2-Aktivität.

[0117] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVa oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

[0118] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVa oder eine pharmazeutische Zu-

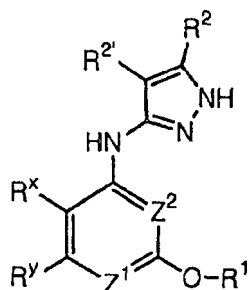
sammensetzung davon, für die Verwendung beim Verbessern der Glycogen-Synthese und/oder Senken des Blutglukosespiegels. Dieser Aspekt ist besonders für diabetische Patienten nützlich. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Erzeugung von hyperphosphoryliertem Tau Protein, welche beim Anhalten oder Verlangsamten des Fortschrittes der Alzheimer Krankheit nützlich ist. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin, welche für das Behandeln von Schizophrenie nützlich ist.

**[0119]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVa oder eine diese Verbindung aufweisende Zusammensetzung für die Verwendung beim Inhibieren der GSK-3-Aktivität.

**[0120]** Ein anderer Aspekt betrifft das Inhibieren der Aurora-2- oder GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, welches Verfahren das Kontaktieren der biologischen Probe mit dem Aurora-2- oder GSK-3-Inhibitor der Formel IVa, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon, in einer Menge aufweist, die wirksam ist, die Aurora-2 oder GSK-3 zu inhibieren.

**[0121]** Jeder der vorgenannten Aspekte, die auf die Inhibierung der Aurora-2 oder GSK-3, oder auf die Behandlung einer dadurch gelinderten Krankheit gerichtet sind, wird vorzugsweise mit der bevorzugten Verbindung der Formel IVa, wie oben beschrieben, durchgeführt.

**[0122]** Eine andere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel IVb:



**IVb**

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Z<sup>1</sup> ist Stickstoff oder C-R<sup>8</sup> und Z<sup>2</sup> ist Stickstoff oder CH, wobei eines von Z<sup>1</sup> oder Z<sup>2</sup> Stickstoff ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind unabhängig ausgewählt aus T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–7 gliedrigen Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff an diesem durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten, kondensierten Ring unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>3</sup>, oder L-Z-R<sup>3</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten Rings ist unabhängig substituiert durch R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff von Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>5</sup>, oder V-Z-R<sup>5</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff von Ring D ist unabhängig substituiert durch -R<sup>4</sup>;

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

Z ist eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, wobei jede substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten, kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Rings ist unabhängig substituiert durch R<sup>4</sup>;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphatisch), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>

jeder R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

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

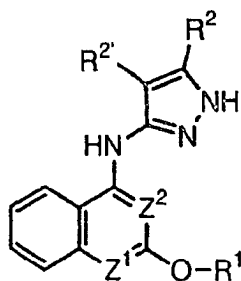
W ist -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-,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

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

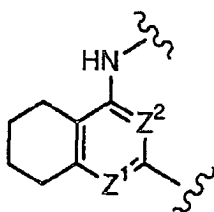
jeder R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>7</sup> Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring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

R<sup>8</sup> ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

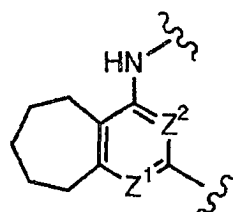
**[0123]** Zu bevorzugten durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildete Ringe der Formel IVb zählen ein 5-, 6-, oder 7-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei dieser R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies stellt ein Pyrimidin-Ring enthaltendes, bicyclisches Ringsystem bereit. Bevorzugte Pyrimidin-Ringsysteme der Formel IVb sind unten gezeigt.



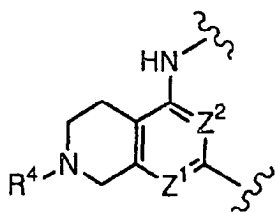
IVb-A



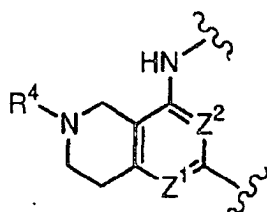
IVb-B



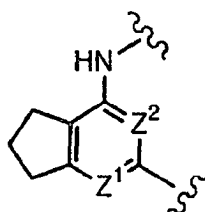
IVb-C



IVb-D

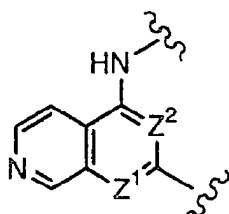


IVb-E

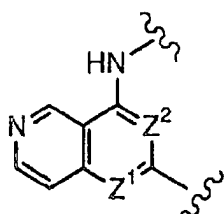


IVb-F

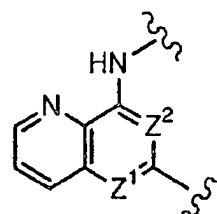




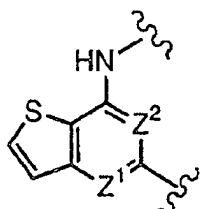
IVb-J



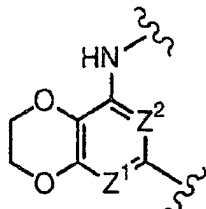
IVb-K



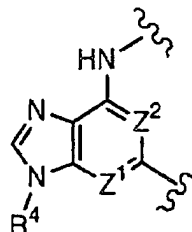
IVb-L



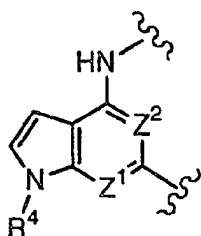
IVb-P



IVb-R



IVb-V



IVb-W

[0124] Zu bevorzugteren Pyrimidin-Ringsystemen der Formel IVb zählen IVb-A, IVb-B, IVb-D, IVb-E, IVb-J, IVb-P, und IVb-V, am meisten bevorzugt IVb-A, IVb-B, IVb-D, IVb-E, und IVb-J. Zu noch mehr bevorzugten Pyridin-Ringsystemen der Formel IVb zählen jene, die oben beschrieben sind, wobei Z<sup>1</sup> Stickstoff ist und Z<sup>2</sup> ist CH.

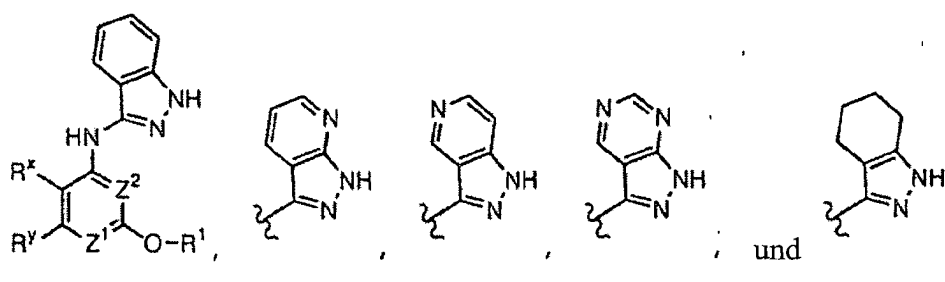
[0125] Zu bevorzugten R<sup>x</sup> Gruppen der Formel IVb zählen Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C<sub>1-4</sub> aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, oder Isopropyl.

[0126] Zu bevorzugten R<sup>y</sup> Gruppen der Formel IVb zählen T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylene ist. L ist -O-, -S-, oder -N(R<sup>4</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- und R<sup>3</sup> ist -R-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, oder -OR. Zu bevorzugten R<sup>y</sup> Gruppen zählen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, wie Methoxyethylamino, Alkoxyalkyl, wie Methoxymethyl oder Methoxyethyl, Alkyl- oder Dialkylamino, wie Ethylamino oder Dimethylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, wie Dimethylaminopropoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl.

[0127] Der sich bildende Ring, wenn die R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> Gruppen der Formel IVba zusammengefasst sind, kann substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphatisch), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, R und R<sup>4</sup> sind wie oben definiert. Zu bevorzugten R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> Ring-Substituenten zählen -Halogen, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> wobei R ist Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe.

[0128] Die R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> Gruppen der Formel IVb können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, dadurch wird eine Pyrazol-Ring enthaltendes bicyclisches Ringsystem bereitgestellt. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind in den folgenden Formel IVb-Verbindungen, die ein Pyrazol-enthaltendes bicyclisches

Ringsystem aufweisen, beispielhaft dargestellt:



**[0129]** Zu den bevorzugten Substituenten auf dem kondensierten  $R^2/R^2$  Ring der Formel IVb zählen einer oder mehrere der folgenden: -Halogen,  $-N(R^4)_2$ ,  $-C_{1-4}$  Alkyl,  $-C_{1-4}$  Haloalkyl,  $-NO_2$ ,  $-O(C_{1-4}$  Alkyl),  $-CO_2(C_{1-4}$  Alkyl),  $-CN$ ,  $-SO_2(C_{1-4}$  Alkyl),  $-SO_2NH_2$ ,  $-OC(O)NH_2$ ,  $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  Alkyl),  $-NHC(O)(C_{1-4}$  Alkyl),  $-C(O)NH_2$ , und  $-CO(C_{1-4}$  Alkyl), wobei das ( $C_{1-4}$  Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die ( $C_{1-4}$  Alkyl) Gruppe Methyl.

**[0130]** Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel IVb monocyclisch ist, zählen zu bevorzugten  $R^2$  Gruppen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, oder einer  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von solchen bevorzugten  $R^2$  Gruppen zählen H, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, i-Propyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl, und Benzyloxypropyl. Ein bevorzugte  $R^2$ -Gruppe ist Wasserstoff.

**[0131]** Wenn Ring D der Formel IVb monocyclisch ist, zählen zu den bevorzugten Ring D Gruppen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, und Pyrazinyl.

**[0132]** Wenn Ring D der Formel IVa bicyclisch ist, zählen zu den bevorzugten bicyclischen Ring D Gruppen Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazoliny, Chinoxazoliny, 1,8-Naphthyridinyl und Isochinolinyl.

**[0133]** Zu den bevorzugten T- $R^5$  oder V-Z- $R^5$  Substituenten auf Ring D der Formel IVb zählen -Halogen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  und  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu bevorzugteren  $R^5$  Substituenten zählen  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-COOH$ ,  $-CONHMe$ ,  $-CONHMe$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHAc$ ,  $-NHSO_2Me$ ,  $-NHSO_2Et$ ,  $-NHSO_2(n\text{-Propyl})$ ,  $-NHSO_2(\text{Isopropyl})$ ,  $-NHCOEt$ ,  $-NHCOCH_2NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CO_2t\text{-Bu})CH_3$ ,  $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NHCO(\text{Cyclopropyl})$ ,  $-NHCO(\text{Isobutyl})$ ,  $-NHCOCH_2$  (Morpholin-4-yl),  $-NHCOCH_2CH_2$  (Morpholin-4-yl),  $-NHCOCH_2CH_2CH_2$  (Morpholin-4-yl),  $-NHCO_2(t\text{-Butyl})$ ,  $-NH(C_{1-4}$  Aliphat), wie  $-NHMe$ ,  $-N(C_{1-4}$  Aliphat) $_2$ , wie  $-NMe_2$ ,  $OH$ ,  $-O(C_{1-4}$  Aliphat) wie  $-OMe$ ,  $C_{1-4}$  Aliphat wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, oder t-Butyl, und  $-CO_2(C_{1-4}$  Aliphat).

**[0134]** Zu bevorzugten  $R^8$  Gruppen der Formel IVb, wenn vorhanden, zählen R, OR, and  $N(R^4)_2$ . Zu Beispielen von bevorzugten  $R^8$  zählen Methyl, Ethyl,  $NH_2$ ,  $NH_2CH_2CH_2NH$ ,  $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$ ,  $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$ , (Piperidin-1-yl) $CH_2CH_2O$ , und  $NH_2CH_2CH_2O$ .

**[0135]** Bevorzugte Formel IVb – Verbindungen haben eine oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Eigenschaften, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

(a)  $R^x$  ist Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe und  $R^y$  ist T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$ , oder  $-OR$ ; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel, oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, unabhängig substituiert ist durch Oxo, T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring ist unabhängig substituiert durch  $R^4$ ;

(b)  $R^1$  ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylen-Einheit ist;

- (c) Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring; und  
 (d)  $R^2$  ist -R oder -T-W- $R^6$  und  $R^2$  ist Wasserstoff, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden.

**[0136]** Die mehr bevorzugten Verbindungen der Formel IVb weisen eine oder mehrere, und am meisten bevorzugt alle, der Eigenschaften auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

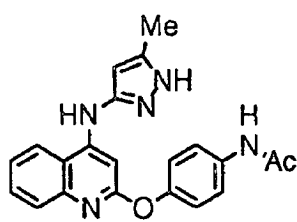
- (a)  $R^y$  ist T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist ausgewählt aus -R, -OR, oder -N( $R^4$ )<sub>2</sub>; wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, oder 5–6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedrigem Heteroaryl; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Cyclopento, Cyclohexo, Cyclohepto, Thieno, Piperidino, oder Imidazo Ring zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, unabhängig substituiert ist durch Oxo, T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring ist unabhängig substituiert durch  $R^4$ ;  
 (b)  $R^1$  ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6 gliedriger monocyclischer oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring;  
 (c)  $R^2$  ist -R und  $R^2$  ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, Phenyl, einem 5–6 gliedrigem Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigem heterocyclischen Ring; und  
 (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus -R, -Halo, -OR, oder -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, oder 5–6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedrigem Heteroaryl, and L ist -O-, -S-, oder -N( $R^4$ )-.

**[0137]** Die noch mehr bevorzugten Verbindungen der Formel IVb weisen eine oder mehrere, und am meisten bevorzugt alle, der Eigenschaften auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

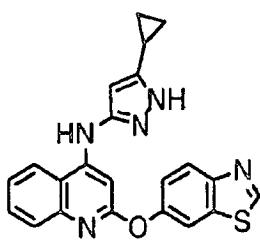
- (a)  $R^x$  ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido und  $R^y$  ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Piperidino, oder Cyclohexo-Ring zu bilden, wobei dieser Ring gegebenenfalls substituiert ist mit -Halogen, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON( $R^4$ )<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R, oder -SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe ist;  
 (b)  $R^1$  ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ist ein 5–6 gliedriger Aryl- oder Heteroaryl-Ring ist, der gegebenenfalls mit einer oder zwei Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH( $R^4$ ), -N( $R^4$ )COR, -N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R, -N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, oder -N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>;  
 (c)  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, oder eine C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe, und  $R^2$  ist Wasserstoff; und  
 (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus -R, -OR, oder -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, 5–6 gliedriger Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedriger Heteroaryl, und L ist -O-, -S-, oder -NH-; und  
 (e) Ring D ist mit bis zu drei Substituenten substituiert, die ausgewählt sind aus -Halogen, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH( $R^4$ ), -N( $R^4$ )COR, -N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R, -N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, -N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, oder -N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub> Aliphatisch, Phenyl, einem 5–6 gliedrigem Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigem heterocyclischen Ring.

**[0138]** Beispielhafte Verbindungen der Formel IVb sind in Tabelle 10 unten gezeigt.

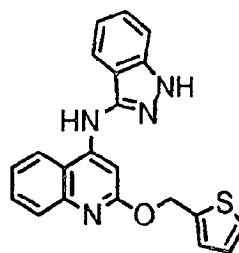
Tabelle 10.



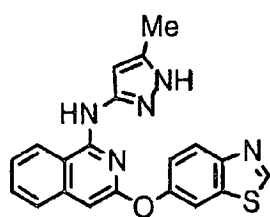
IVb-1



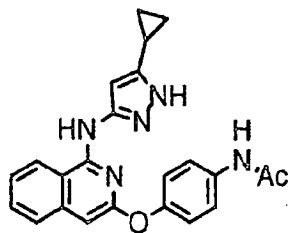
IVb-2



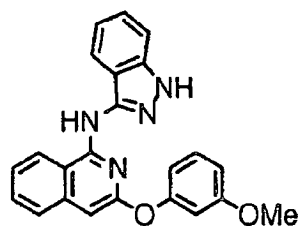
IVb-3



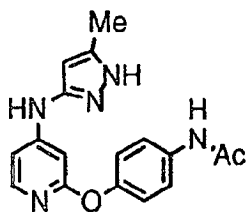
IVb-4



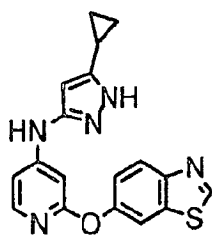
IVb-5



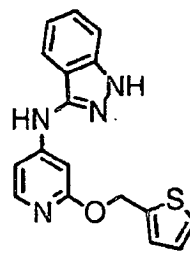
IVb-6



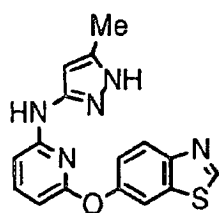
IVb-7



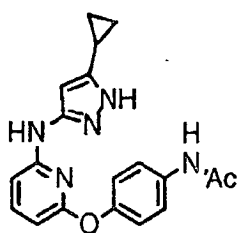
IVb-8



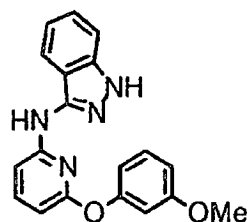
IVb-9



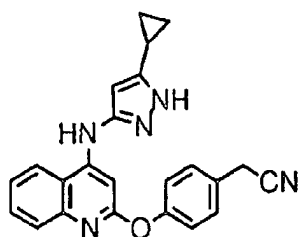
IVb-10



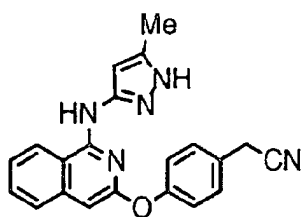
IVb-11



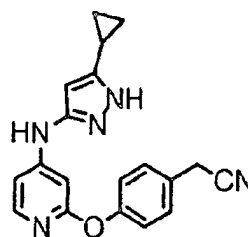
IVb-12



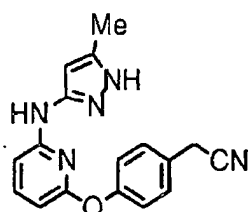
IVb-13



IVb-14



IVb-15



IVb-16

**[0139]** In einer anderen Ausführungsform stellt diese Erfindung eine Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel IVb und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger aufweist.

**[0140]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

**[0141]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVb oder eine diese Verbindung aufweisende Zusammensetzung für die Verwendung beim Inhibieren der Aurora-2-Aktivität.

**[0142]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

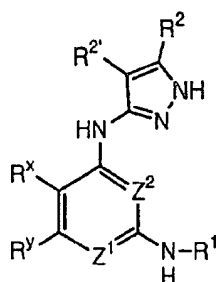
**[0143]** Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVb oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Verbessern der Glycogen-Synthese und/oder Senken des Blutglukosespiegels. Dieser Aspekt ist besonders für diabetische Patienten nützlich. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Erzeugung von hyperphosphoryliertem Tau Protein, was beim Anhalten oder Verlangsamen des Fortschrittes der Alzheimer Krankheit nützlich ist. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin, was für das Behandeln von Schizophrenie nützlich ist.

**[0144]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVb oder eine diese Verbindung aufweisende Zusammensetzung für die Verwendung beim Inhibieren der GSK-3-Aktivität.

**[0145]** Ein anderer Aspekt betrifft das Inhibieren der Aurora-2- oder GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontakt bringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2- oder GSK-3-Inhibitor der Formel IVb, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon, in einer Menge aufweist, die wirksam ist, die Aurora-2 oder GSK-3 zu inhibieren.

**[0146]** Jeder der vorgenannten Aspekte, die auf die Inhibierung der Aurora-2 oder GSK-3, oder auf die Behandlung einer dadurch gelinderten Krankheit gerichtet sind, wird vorzugsweise mit der bevorzugten Verbindung der Formel IVb, wie oben beschrieben, durchgeführt.

**[0147]** Eine andere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel IVc:



IVc

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

Z<sup>1</sup> ist Stickstoff oder C-R<sup>8</sup> und Z<sup>2</sup> ist Stickstoff oder CH, wobei eines von Z<sup>1</sup> oder Z<sup>2</sup> Stickstoff ist;

R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind unabhängig ausgewählt aus T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>, oder R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–7 gliedrigen, kondensierten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die ausgewählt sind aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff an diesem durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten, kondensierten Ring unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>3</sup>, oder L-Z-R<sup>3</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten Rings ist unabhängig substituiert durch R<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff von Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>5</sup>, oder V-Z-R<sup>5</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff von Ring D ist unabhängig substituiert durch -R<sup>4</sup>;

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

Z ist eine C<sub>1-4</sub> Alkyliden-Kette;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind unabhängig ausgewählt aus -R, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen zu bilden, die ausgewählt sind aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, wobei jede substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten, kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup>, oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> gebildeten Rings ist unabhängig substituiert durch R<sup>4</sup>;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliphät, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocyclyl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphät), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

jeder R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphät), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

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

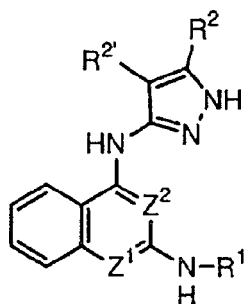
W ist -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-, -CO-, -CO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-,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

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

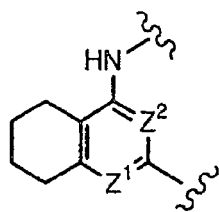
jeder R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen

schen Gruppe, oder zwei  $R^7$  Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocyclyl oder Heteroaryl-Ring zu bilden; und  $R^8$  ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierter C<sub>1-6</sub> Aliphath), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

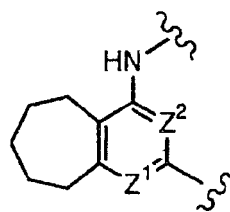
**[0148]** Zu bevorzugten durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildete Ringe der Formel IVc zählen ein 5-, 6-, oder 7-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen, wobei dieser  $R^x/R^y$  Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies stellt ein Pyridin-Ring enthaltendes, bicyclisches Ringsystem bereit. Bevorzugte Pyridin-Ringsysteme der Formel IVc sind unten gezeigt.



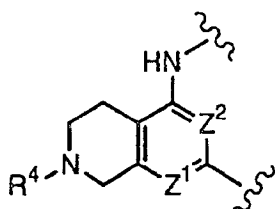
IVc-A



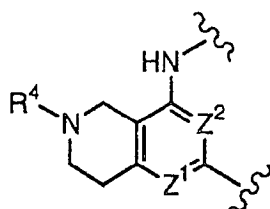
IVc-B



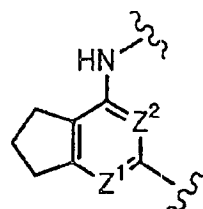
IVc-C



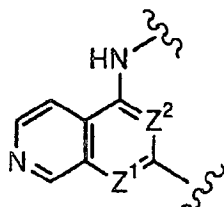
IVc-D



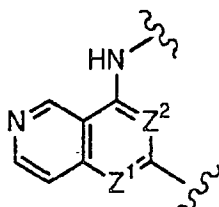
IVc-E



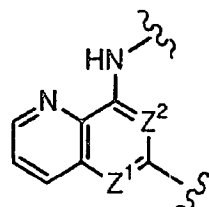
IVc-F



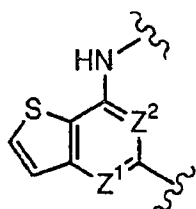
IVc-J



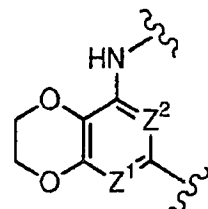
IVc-K



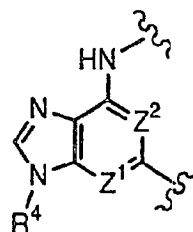
IVc-L



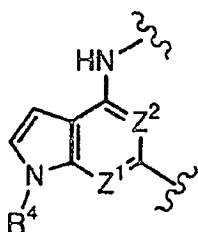
IVc-P



IVc-R



IVc-V



IVc-W

**[0149]** Zu bevorzugteren Pyridin-Ringsystemen der Formel IVc zählen IVc-A, IVc-B, IVc-D, IVc-E, IVc-J, IVc-P, und IVc-V, am meisten bevorzugt IVc-A, IVc-B, IVc-D, IVc-E, und IVc-J. Zu noch mehr bevorzugten Pyridin-Ringsystemen der Formel IVc zählen jene, die oben beschrieben sind, wobei Z<sup>1</sup> Stickstoff ist und Z<sup>2</sup> ist CH.

**[0150]** Zu bevorzugten R<sup>x</sup> Gruppen der Formel IVc zählen Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C<sub>1-4</sub> aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, oder Isopropyl.

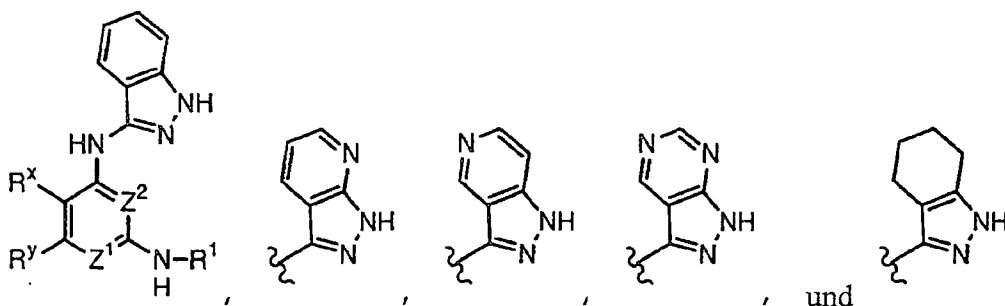
**[0151]** Zu bevorzugten R<sup>y</sup> Gruppen der Formel IVc zählen T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist. L ist -O-, -S-, oder -N(R<sup>4</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- und R<sup>3</sup> ist -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, oder -OR. Zu bevorzugten R<sup>y</sup> Gruppen zählen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, wie Methoxyethylamino, Alkoxyalkyl, wie Methoxymethyl oder Methoxyethyl, Alkyl- oder Dialkylamino, wie Ethylamino oder Dimethylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, wie Dimethylaminopropoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl.

**[0152]** Der sich bildende Ring, wenn die R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> Gruppen der Formel IVc zusammengefasst sind, kann substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>,



$-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-R}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{COCOR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituierter  $\text{C}_{1-6}$  Aliphatisch),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N-OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ , oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ , R und  $\text{R}^4$  sind wie oben definiert. Zu bevorzugten  $\text{R}^x/\text{R}^y$  Ring-Substituenten zählen  $-\text{Halogen}$ ,  $-\text{R}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{COR}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ ,  $-\text{NO}_2-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{NR}^4\text{COR}$ ,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  wobei R ist Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $\text{C}_{1-6}$  aliphatische Gruppe.

**[0153]** Die  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  Gruppen der Formel IVc können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, dadurch wird eine Pyrazol-Ring enthaltendes bicyclisches Ringsystem bereitgestellt. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind in den folgenden Formel IVc-Verbindungen, die ein Pyrazol-enthaltendes bicyclisches Ringsystem aufweisen, beispielhaft dargestellt:



**[0154]** Zu den bevorzugten Substituenten auf dem kondensierten  $\text{R}^2/\text{R}^2$  Ring der Formel IVc zählen einer oder mehrere der folgenden:  $-\text{Halogen}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  Alkyl,  $-\text{C}_{1-4}$  Haloalkyl,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  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),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , und  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  Alkyl), wobei das ( $\text{C}_{1-4}$  Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die ( $\text{C}_{1-4}$  Alkyl) Gruppe Methyl.

**[0155]** Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel IVc monocyclisch ist, zählen zu bevorzugten  $\text{R}^2$  Gruppen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, oder einer  $\text{C}_{1-6}$  aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von solchen bevorzugten  $\text{R}^2$  Gruppen zählen H, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, i-Propyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl, und Benzyloxypropyl. Ein bevorzugte  $\text{R}^2$ -Gruppe ist Wasserstoff.

**[0156]** Wenn Ring D der Formel IVc monocyclisch ist, zählen zu den bevorzugten Ring D Gruppen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, und Pyrazinyl.

**[0157]** Wenn Ring D der Formel IVc bicyclisch ist, zählen zu den bevorzugten bicyclischen Ring D Gruppen Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazoliny, Chinoxazoliny, 1,8-Naphthyridinyl und Isochinolinyl.

**[0158]** Zu den bevorzugten  $\text{T-R}^5$  oder  $\text{V-Z-R}^5$  Substituenten auf Ring D der Formel IVc zählen  $-\text{Halogen}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $\text{C}_{1-6}$  aliphatische Gruppe,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  und  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$  Aliphatisch, Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu bevorzugteren  $\text{R}^5$  Substituenten zählen  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONH}t$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHAc}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHSO}_2(n\text{-Propyl})$ ,  $-\text{NHSO}_2(\text{Isopropyl})$ ,  $-\text{NHCOEt}$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2t\text{-Bu})\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCO}(\text{Cyclopropyl})$ ,  $-\text{NHCO}(\text{Isobutyl})$ ,  $-\text{NHCOCH}_2$  (Morpholin-4-yl),  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2$ (Morpholin-4-yl),  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (Morpholin-4-yl),  $-\text{NHCO}_2(t\text{-Butyl})$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  Aliphatisch), wie  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  Aliphatisch) $_2$ , wie  $-\text{NMe}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  Aliphatisch) wie  $-\text{OMe}$ ,  $\text{C}_{1-4}$  Aliphatisch wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, oder t-Butyl, und  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  Aliphatisch).

**[0159]** Zu bevorzugten  $\text{R}^8$  Gruppen der Formel IVc, wenn vorhanden, zählen R, OR, and  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ . Zu Beispielen von bevorzugten  $\text{R}^8$  zählen Methyl, Ethyl,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , (Piperidin-1-yl) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , und  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ .

**[0160]** Bevorzugte Formel IVc – Verbindungen haben eine oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Eigenschaften, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^x$  ist Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe und  $R^y$  ist  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$ , oder  $-OR$ ; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel, oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring ist unabhängig substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylen-Einheit ist;
- (c) Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring; und
- (d)  $R^2$  ist  $-R$  oder  $-T-W-R^6$  und  $R^2$  ist Wasserstoff, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden.

**[0161]** Die mehr bevorzugten Verbindungen der Formel IVc weisen eine oder mehrere, und am meisten bevorzugt alle, der Eigenschaften auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

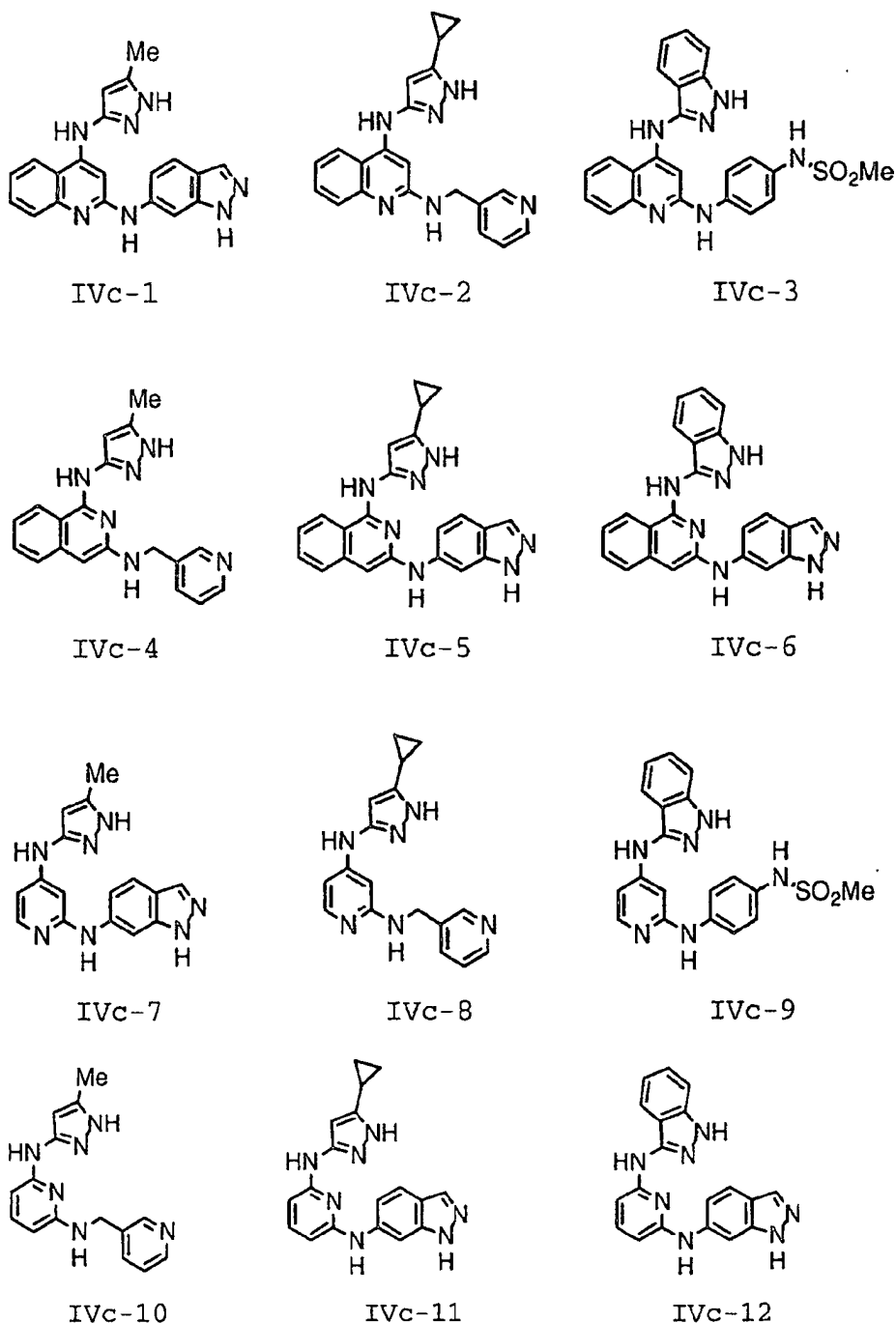
- (a)  $R^y$  ist  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ ; wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphatisch, oder 5–6 gliedrigem Heterocycl, Phenyl, oder 5–6 gliedrigem Heteroaryl; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Cyclopento, Cyclohexo, Cyclohepto, Thieno, Piperidino, oder Imidazo Ring zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring ist unabhängig substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6 gliedriger monocyclischer oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring;
- (c)  $R^2$  ist  $-R$  und  $R^2$  ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphatisch, Phenyl, einem 5–6 gliedrigem Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigem heterocyclischen Ring; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphatisch, oder 5–6 gliedrigem Heterocycl, Phenyl, oder 5–6 gliedrigem Heteroaryl, and L ist  $-O-$ ,  $-S-$ , oder  $-N(R^4)-$ .

**[0162]** Die noch mehr bevorzugten Verbindungen der Formel IVc weisen eine oder mehrere, und am meisten bevorzugt alle, der Eigenschaften auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^x$  ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido und  $R^y$  ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl; oder  $R^x$  und  $R^y$  werden mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Piperidino, oder Cyclohexo-Ring zu bilden, wobei dieser Ring gegebenenfalls substituiert ist mit  $-Halo$ gen,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$ , oder  $-SO_2N(R^4)_2$ , wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ist ein 5–6 gliedriger Aryl- oder Heteroaryl-Ring ist, der gegebenenfalls mit einer oder zwei Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus  $-Halo$ gen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituiertes  $C_{1-6}$  Aliphatisch,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ;
- (c)  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, oder eine  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe, und  $R^2$  ist Wasserstoff; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphatisch, 5–6 gliedriger Heterocycl, Phenyl, oder 5–6 gliedriger Heteroaryl, und L ist  $-O-$ ,  $-S-$ , oder  $-NH-$ ; und
- (e) Ring D ist mit bis zu drei Substituenten substituiert, die ausgewählt sind aus  $-Halo$ gen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphatisch, Phenyl, einem 5–6 gliedrigem Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigem heterocyclischen Ring.

**[0163]** Beispielhafte Verbindungen der Formel IVc sind in Tabelle 11 unten gezeigt.

Tabelle 11.



**[0164]** In einer anderen Ausführungsform stellt diese Erfindung eine Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel IVc und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger aufweist.

**[0165]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVc oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

**[0166]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVc oder eine diese Verbindung aufweisende Zusammensetzung für die Verwendung beim Inhibieren der Aurora-2-Aktivität.

**[0167]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVc oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

**[0168]** Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVc oder eine pharmazeutische Zu-

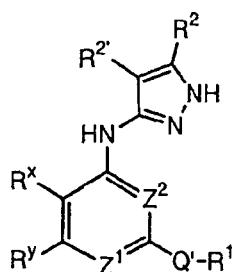
sammensetzung davon, für die Verwendung beim Verbessern der Glycogen-Synthese und/oder Senken des Blutglukosespiegels. Dieser Aspekt ist besonders für diabetische Patienten nützlich. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Erzeugung von hyperphosphoryliertem Tau Protein, was beim Anhalten oder Verlangsamen des Fortschrittes der Alzheimer Krankheit nützlich ist. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin, was für das Behandeln von Schizophrenie nützlich ist.

**[0169]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVc oder eine diese Verbindung aufweisende Zusammensetzung für die Verwendung beim Inhibieren der GSK-3-Aktivität.

**[0170]** Ein anderer Aspekt betrifft das Inhibieren der Aurora-2- oder GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontakt bringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2- oder GSK-3-Inhibitor der Formel IVc, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon, in einer Menge aufweist, die wirksam ist, Aurora-2 oder GSK-3 zu inhibieren.

**[0171]** Jeder der vorgenannten Aspekte, die auf die Inhibierung der Aurora-2 oder GSK-3, oder auf die Behandlung einer dadurch gelinderten Krankheit gerichtet sind, wird vorzugsweise mit der bevorzugten Verbindung der Formel IVc, wie oben beschrieben, durchgeführt.

**[0172]** Eine andere Ausführungsform dieser Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel IVd:



IVd

oder einem pharmazeutisch-annehmbaren Salz davon, wobei:

$Z^1$  ist Stickstoff oder  $C-R^6$  und  $Z^2$  ist Stickstoff oder CH, wobei eines von  $Z^1$  oder  $Z^2$  Stickstoff ist;

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

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

$R^1$  ist T-(Ring D);

Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer Ring oder 8–10 gliedriger bicyclischer Ring, der ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Carbocyclyl, wobei dieser Heteroaryl oder Heterocyclyl-Ring 1–4 Ring-Heteroatome aufweist, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^5$ , oder  $V-Z-R^5$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff am Ring D unabhängig substituiert ist durch  $-R^4$ ;

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

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

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

**[0173]**  $R^2$  und  $R^2$  sind unabhängig ausgewählt aus  $-R$ ,  $-T-W-R^6$ , oder  $R^2$  und  $R^2$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, 5–8 gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ring-Heteroatomen, die aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt sind, zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff dieses durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten kondensierten Rings unabhängig substituiert ist durch Halogen, Oxo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R^7$ , oder  $-V-R^6$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff dieses durch  $R^2$  und  $R^2$  gebildeten Rings unabhängig substituiert ist durch  $R^4$ ;

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

jeder R ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe, die ausgewählt ist aus C<sub>1-6</sub> Aliphät, C<sub>6-10</sub> Aryl, einem Heteroaryl-Ring mit 5–10 Ringatomen, oder einem Heterocycl-Ring mit 5–10 Ringatomen;

jeder R<sup>4</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> Aliphät), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

jeder R<sup>5</sup> ist unabhängig ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphät), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

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

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

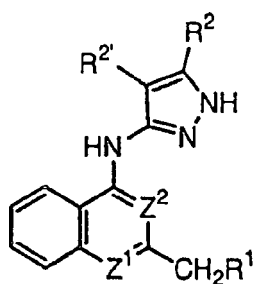
jeder R<sup>6</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup> Gruppen am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengefasst, um einen 5–6 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring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

jeder R<sup>6</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder eine C<sub>1-4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup> Gruppen am selben Kohlenstoffatom sind zusammengefasst, um einen 3–6 gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden; und

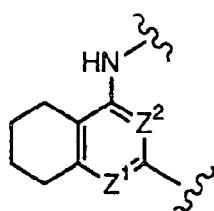
jeder R<sup>7</sup> ist unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>7</sup> am selben Stickstoffatom sind mit dem Stickstoff zusammengefasst, um einen 5–8 gliedrigen Heterocycl-Ring oder Heteroaryl-Ring zu bilden;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

R<sup>8</sup> ist ausgewählt aus -R, Halogen, -OR, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R, -SO<sub>2</sub>R, -SR, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)R, -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1-6</sub> Aliphät), -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C=N-OR, -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, oder -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>.

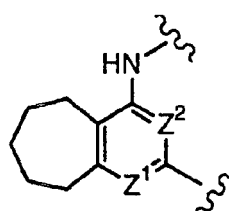
**[0174]** Zu bevorzugten durch R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> gebildeten Ringen der Formel IVd zählen ein 5-, 6-, oder 7-gliedriger ungesättigter oder teilweise ungesättigter Ring mit 0–2 Heteroatomen ein, wobei dieser R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>-Ring gegebenenfalls substituiert ist. Dies stellt ein bicyclisches Ringsystem, welches einen Pyridin-Ring enthält, bereit. Bevorzugte Pyridin-Ringsysteme der Formel IVa sind unten gezeigt.



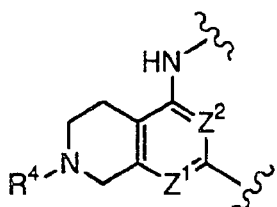
IVd-A



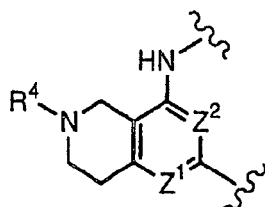
IVd-B



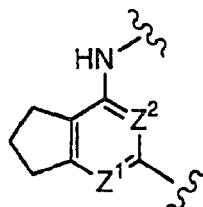
IVd-C



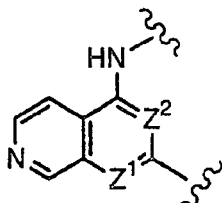
IVd-D



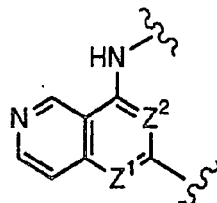
IVd-E



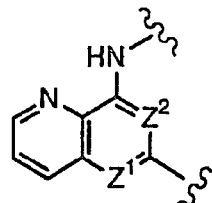
IVd-F



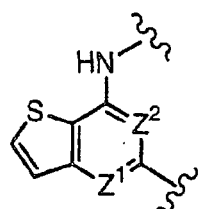
IVd-J



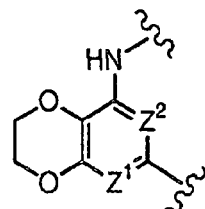
IVd-K



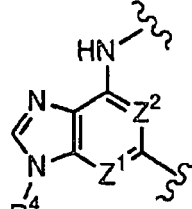
IVd-L



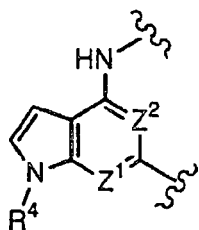
IVd-P



IVd-R



IVd-V



IVd-W

[0175] Zu bevorzugteren Pyridin-Ringsystemen der Formel IVd zählen IV, IVd-B, IVd-D, IVd-E, IVd-J, IVd-P, und IVd-V, am meisten bevorzugt IVd-A, IVd-B, IVd-D, IVd-E, und IVd-J. Zu bevorzugten Pyridin-Ringsystemen der Formel IVd zählen jene, die oben beschrieben sind, wobei Z<sup>1</sup> Stickstoff ist und Z<sup>2</sup> ist CH.

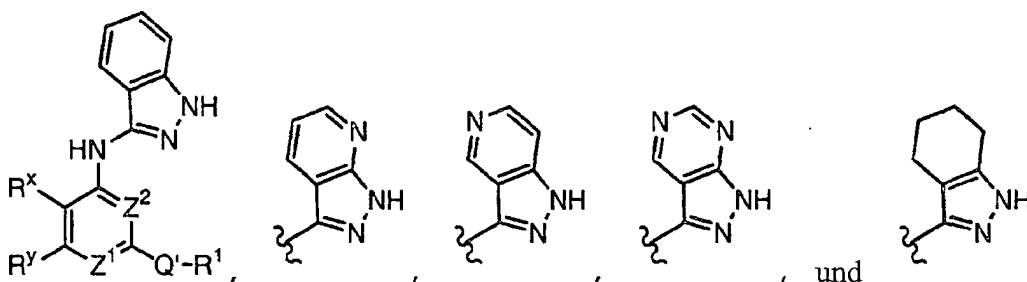
[0176] Zu bevorzugten R<sup>x</sup> Gruppen der Formel IVd zählen Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine C<sub>1-4</sub> aliphatische Gruppe, wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, oder Isopropyl.

[0177] Zu bevorzugten R<sup>y</sup> Gruppen der Formel IVd zählen T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist. L ist -O-, -S-, oder -N(R<sup>4</sup>)-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -CO- und R<sup>3</sup> ist -R, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, oder -OR. Zu noch mehr bevorzugten R<sup>y</sup> Gruppen zählen 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, wie Methoxyethylamino, Alkoxyalkyl, wie Methoxymethyl oder Methoxyethyl, Alkyl- oder Dialkylamino, wie Ethylamino oder Dimethylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, wie Dimethylaminopropoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie Phenyl oder Halogen-substituiertes Phenyl.

[0178] Der sich bildende Ring, wenn die R<sup>x</sup> und R<sup>y</sup> Gruppen der Formel IVd zusammengefasst sind, kann substituiert oder unsubstituiert sein. Zu geeigneten Substituenten zählen -R, Halogen, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -OR, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -C(=O)R, -CO<sub>2</sub>R, -COCOR, -NO<sub>2</sub>, -CN, -S(O)R,

$-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (gegebenenfalls substituierter  $\text{C}_{1-6}$  Aliphatic),  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ , oder  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ , R und  $\text{R}^4$  sind wie oben definiert. Zu bevorzugten  $\text{R}^x/\text{R}^y$  Ring-Substituenten zählen -Halogen, -R, -OR, -COR,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ , -CN,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ ,  $-\text{NO}_2-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{NR}^4\text{COR}$ ,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $\text{C}_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist.

**[0179]** Die  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^2$  Gruppen der Formel IVd können zusammengefasst sein, um einen kondensierten Ring zu bilden, dadurch wird eine Pyrazol-Ring enthaltendes bicyclisches Ringsystem bereitgestellt. Zu bevorzugten kondensierten Ringen zählen Benzo, Pyrido, Pyrimido, und ein teilweise ungesättigter 6-gliedriger Carbocyclo-Ring. Diese sind in den folgenden Formel IVd-Verbindungen, die ein Pyrazol-enthaltendes bicyclisches Ringsystem aufweisen, beispielhaft dargestellt:



**[0180]** Zu den bevorzugten Substituenten auf dem kondensierten  $\text{R}^2/\text{R}^2$  Ring der Formel IVd zählen einer oder mehrere der folgenden: -Halogen,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{C}_{1-4}$  Alkyl,  $-\text{C}_{1-4}$  Haloalkyl,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  Alkyl),  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  Alkyl), -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),  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , und  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  Alkyl), wobei das ( $\text{C}_{1-4}$  Alkyl) eine gerade, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe ist. Vorzugsweise ist die ( $\text{C}_{1-4}$  Alkyl) Gruppe Methyl.

**[0181]** Wenn das Pyrazol-Ringsystem der Formel IVd monocyclisch ist, zählen zu bevorzugten  $\text{R}^2$  Gruppen Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl, oder einer  $\text{C}_{1-6}$  aliphatischen Gruppe. Zu Beispielen von solchen bevorzugten  $\text{R}^2$  Gruppen zählen H, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, i-Propyl, Cyclopentyl, Hydroxypropyl, Methoxypropyl, und Benzyloxypropyl. Eine bevorzugte  $\text{R}^2$ -Gruppe ist Wasserstoff.

**[0182]** Wenn Ring D der Formel IVd monocyclisch ist, zählen zu den bevorzugten Ring D Gruppen Phenyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, und Pyrazinyl.

**[0183]** Wenn Ring D der Formel IVd bicyclisch ist, zählen zu den bevorzugten bicyclischen Ring D Gruppen Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Benzimidazolyl, Chinolinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolinyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thiophenyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyll, Chinoxazolinyll, 1,8-Naphthyridinyl und Isochinolinyl.

**[0184]** Zu den bevorzugten T- $\text{R}^5$  oder V-Z- $\text{R}^5$  Substituenten auf Ring D der Formel IVd zählen -Halogen, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $\text{C}_{1-6}$  aliphatische Gruppe, -OR,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  und  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$  Aliphatic, Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigen heterocyclischen Ring. Zu bevorzugteren  $\text{R}^5$  Substituenten zählen -Cl, -Br, -F, -CN,  $-\text{CF}_3$ , -COOH, -CONHMe, -CONHEt,  $-\text{NH}_2$ , -NHAc, -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>(n-Propyl), -NHSO<sub>2</sub>(Isopropyl), -NHCOEt, -NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO(Cyclopropyl), -NHCO(Iso-butyl), -NHCOCH<sub>2</sub> (Morpholin-4-yl), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(Morpholin-4-yl), -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(Morpholin-4-yl), -NHCO<sub>2</sub>(t-Butyl), -NH( $\text{C}_{1-4}$  Aliphatic), wie -NHMe,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  Aliphatic)<sub>2</sub>, wie -NMe<sub>2</sub>, OH,  $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  Aliphatic) wie -OMe,  $\text{C}_{1-4}$  Aliphatic wie Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, oder t-Butyl, und  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  Aliphatic).

**[0185]** Zu bevorzugten  $\text{R}^8$  Gruppen der Formel IVd, wenn vorhanden, zählen R, OR, and  $\text{N}(\text{R}^4)_2$ . Zu Beispielen von bevorzugten  $\text{R}^8$  zählen Methyl, Ethyl, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, (Piperidin-1-yl)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, und NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O.

**[0186]** Zu bevorzugten Q<sup>1</sup>-Gruppen der Formel IVd zählen  $-\text{C}(\text{R}^6)_2$ - oder 1,2-cyclopropanediyl, wobei jeder  $\text{R}^6$  unabhängig ausgewählt ist aus Wasserstoff oder Methyl. Eine mehr bevorzugte Q<sup>1</sup>-Gruppe ist  $-\text{CH}_2$ -.

**[0187]** Bevorzugte Formel IVd-Verbindungen haben eine oder mehrere, und noch mehr bevorzugt alle, der Eigenschaften, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^x$  ist Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido, oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe und  $R^y$  ist  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist  $-R$ ,  $-N(R^4)_2$ , oder  $-OR$ ; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6 gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen zu bilden, die aus Sauerstoff, Schwefel, oder Stickstoff ausgewählt sind, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring ist unabhängig substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylen-Einheit ist und wobei die Methylen-einheit gegebenenfalls durch  $-O-$ ,  $-NH-$  oder  $-S-$  ersetzt ist;
- (c) Ring D ist ein 5–7 gliedriger monocyclischer oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring; und
- (d)  $R^2$  ist  $-R$  oder  $-T-W-R^6$  und  $R^2$  ist Wasserstoff, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind zusammengefasst, um einen gegebenenfalls substituierten Benzo-Ring zu bilden.

**[0188]** Die mehr bevorzugten Verbindungen der Formel IVd weisen eine oder mehrere, und am meisten bevorzugt alle, der Eigenschaften auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^y$  ist  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist und  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ ; wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, oder 5–6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedrigen Heteroaryl; oder  $R^x$  und  $R^y$  sind mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Cyclopento, Cyclohexo, Cyclohepto, Thieno, Piperidino, oder Imidazo Ring zu bilden, wobei jeder substituierbare Ring-Kohlenstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten, kondensierten Ring, unabhängig substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ring-Stickstoff an diesem durch  $R^x$  und  $R^y$  gebildeten Ring ist unabhängig substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6 gliedriger monocyclischer oder ein 8–10 gliedriger bicyclischer Aryl oder Heteroaryl-Ring;
- (c)  $R^2$  ist  $-R$  und  $R^2$  ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, Phenyl, einem 5–6 gliedrigen Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigen heterocyclischen Ring;
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, oder 5–6 gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedrigem Heteroaryl, and L ist  $-O-$ ,  $-S-$ , oder  $-N(R^4)-$ ; und
- (e)  $Q'$  ist  $-C(R^6)_2-$  oder 1,2-cyclopropandiyl, wobei jedes  $R^6$  unabhängig aus Wasserstoff oder Methyl ausgewählt ist.

**[0189]** Die noch mehr bevorzugten Verbindungen der Formel IVd weisen eine oder mehrere, und am meisten bevorzugt alle, der Eigenschaften auf, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

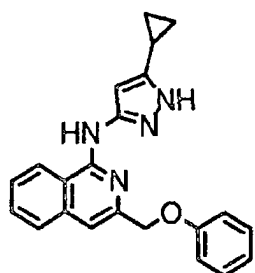
- (a)  $R^x$  ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido und  $R^y$  ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, t-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, oder Methoxymethyl; oder  $R^x$  und  $R^y$  werden mit ihren dazwischenliegenden Atomen zusammengefasst, um einen Benzo, Pyrido, Piperidino, oder Cyclohexo-Ring zu bilden, wobei dieser Ring gegebenenfalls substituiert ist mit  $-Halo$ gen,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$ , oder  $-SO_2N(R^4)_2$ , wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist und Ring D ist ein 5–6 gliedriger Aryl- oder Heteroaryl-Ring ist, der gegebenenfalls mit einer oder zwei Gruppen substituiert ist, die ausgewählt sind aus  $-Halo$ gen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituierter  $C_{1-6}$  Aliphat,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ;
- (c)  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe, die ausgewählt ist aus Aryl, Heteroaryl, oder eine  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe, und  $R^2$  ist Wasserstoff; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$ , oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, 5–6 gliedriger Heterocyclyl, Phenyl, oder 5–6 gliedriger Heteroaryl, und L ist  $-O-$ ,  $-S-$ , oder  $-NH-$ ; und
- (e) Ring D ist mit bis zu drei Substituenten substituiert, die ausgewählt sind aus  $-Halo$ gen,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$ , oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$  Aliphat, Phenyl, einem 5–6 gliedrigem Heteroaryl-Ring, oder einem 5–6 gliedrigem heterocyclischen Ring; und



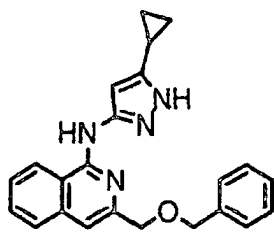
(f) Q' ist -CH<sub>2</sub>-.

[0190] Beispielhafte Verbindungen der Formel IVd sind in Tabelle 12 unten gezeigt.

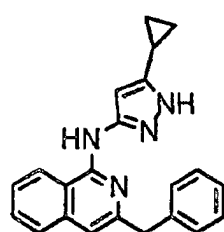
Tabelle 12.



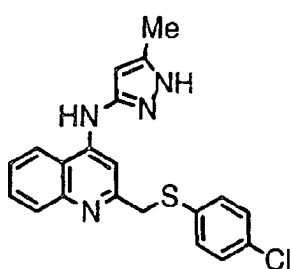
IVd-1



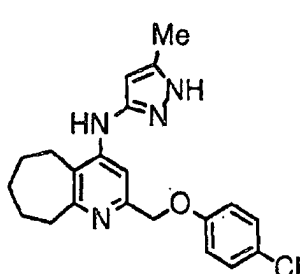
IVd-2



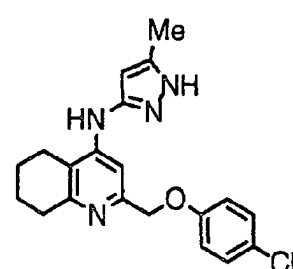
IVd-3



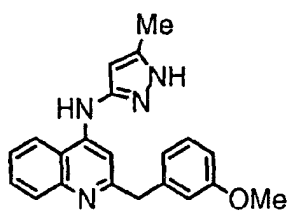
IVd-4



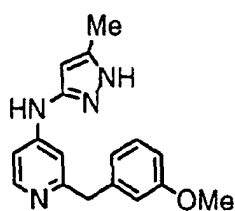
IVd-5



IVd-6



IVd-7



IVd-8

[0191] In einer anderen Ausführungsform stellt diese Erfindung eine Zusammensetzung bereit, die eine Verbindung der Formel IVd und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger aufweist.

[0192] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVd oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer Aurora-2-vermittelten Krankheit mit einem Aurora-2-Inhibitor.

[0193] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVd oder eine diese Verbindung aufweisende Zusammensetzung für die Verwendung beim Inhibieren der Aurora-2-Aktivität.

[0194] Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVd oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Behandeln oder Verhindern einer GSK-3-vermittelten Krankheit mit einem GSK-3-Inhibitor.

[0195] Ein Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVd oder eine pharmazeutische Zusammensetzung davon, für die Verwendung beim Verbessern der Glycogen-Synthese und/oder Senken des Blutglukosespiegels. Dieser Aspekt ist besonders für diabetische Patienten nützlich. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Erzeugung von hyperphosphoryliertem Tau Protein, was beim Anhalten oder Verlangsamen des Fortschrittes der Alzheimer Krankheit nützlich ist. Ein anderer Aspekt betrifft die Inhibierung der Phosphorylierung von  $\beta$ -Catenin, was für das Behandeln von Schizophrenie nützlich ist.

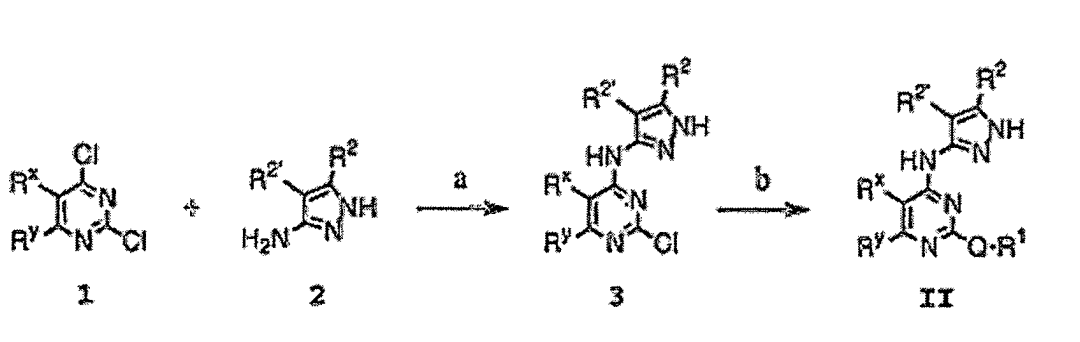
**[0196]** Ein anderer Aspekt dieser Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel IVd oder eine diese Verbindung aufweisende Zusammensetzung für die Verwendung beim Inhibieren der GSK-3-Aktivität.

**[0197]** Ein anderer Aspekt betrifft das Inhibieren der Aurora-2- oder GSK-3-Aktivität in einer biologischen Probe, welches Verfahren das in Kontakt bringen der biologischen Probe mit dem Aurora-2- oder GSK-3-Inhibitor der Formel IVd, oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung davon, in einer Menge aufweist, die wirksam ist, die Aurora-2 oder GSK-3 zu inhibieren.

**[0198]** Jeder der vorgenannten Aspekte, die auf die Inhibierung der Aurora-2 oder GSK-3, oder auf die Behandlung einer dadurch gelinderten Krankheit gerichtet sind, wird vorzugsweise mit der bevorzugten Verbindung der Formel IVd, wie oben beschrieben, durchgeführt.

**[0199]** Die Verbindungen dieser Erfindung können im Allgemeinen mittels Verfahren hergestellt werden, die Fachleuten für analoge Verbindungen bekannt sind, wie durch die allgemeinen Schemata I–VII, die allgemeinen, nachfolgenden Verfahren, und durch die präparativen Beispiele unten, dargestellt ist.

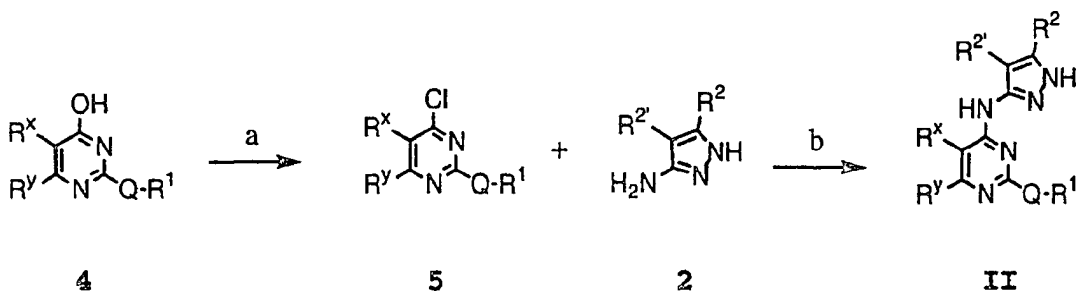
Schema I



Reagenzien: (a) EtOH, Et<sub>3</sub>N, Raumtemperatur; (b) R<sup>1</sup>-QH (Q = S, NH oder O) oder R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-M/Katalysator (M ist Al oder Mg oder Sn, Katalysator = Pd<sup>0</sup> oder Ni<sup>0</sup>)

**[0200]** Schema I, oben, zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen. Das dichlorierte Ausgangsmaterial 1 kann mittels Verfahren hergestellt werden, die jenen ähnlich sind, die berichtet wurden in J. Indian. Chem. Soc., 61, 690–693 (1984) oder in J. Med. Chem., 37, 3828–3833 (1994). Die Reaktion von 1 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2, in einer Art und Weise wie in Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 11, 1175–1180, (2000) oder in J. Het. Chem., 21, 1161–1167, (1984) beschrieben ist, liefert das vielseitige Monochlor-Zwischenprodukt 3. Die Bedingungen für das Verdrängen der Chlor-Gruppe von 3 durch R<sup>1</sup>-Q wird von der Natur des Q Linker-Anteils abhängen und sind im Allgemeinen mit Fach bekannt. Siehe zum Beispiel J. Med. Chem., 38, 14, 2763–2773, (1995) (wo Q ein N-Link ist), oder Chem. Pharm. Bull., 40, 1, 227–229, (1992) (S-Link), oder J. Het. Chem., 21, 1161–1167, (1984) (O-Link) or Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 20, 2891–2896, (1998) (C-Link).

Schema II

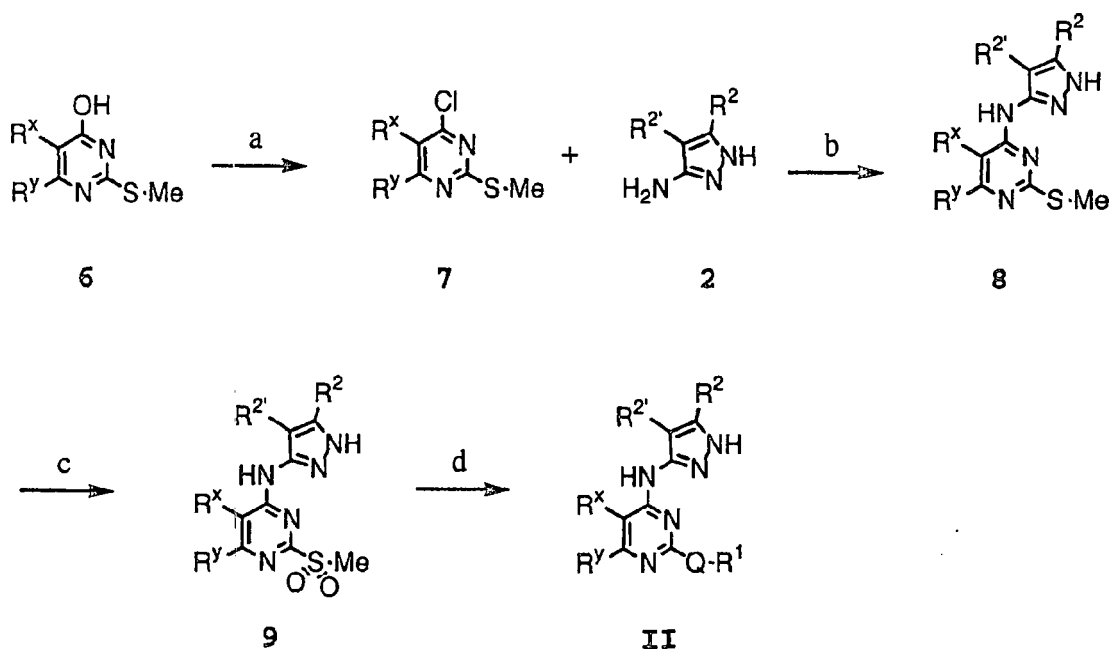


Reagenzien: a) POCl<sub>3</sub>, Pr<sub>3</sub>N, 110°C; (b) EtOH, Et<sub>3</sub>N, Raumtemperatur.

**[0201]** Schema II, oben, zeigt einen alternativen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen. Das Ausgangsmaterial 4 kann auf eine ähnliche Weise zu jener hergestellt werden, die für analoge Verbindungen beschrieben wurde. Siehe Chem. Heterocycl. Compd., 35, 7, 818–820 (1999) (wo Q ein N-Link ist), Indian J.

Chem. Sect. B, 22, 1, 37–42 (1983) (N-Link), Pestic. Sci, 47, 2, 103–114 (1996) (O-Link), J. Med. Chem, 23, 8, 913–918 (1980) (S-Link), oder Pharmazie, 43, 7, 475–476 (1988) (C-Link). Die Chlorierung von 4 liefert Zwischenprodukt 5. Siehe J. Med. Chem, 43, 22, 4288–4312 (2000) (Q ist ein N-Link), Pestic. Sci, 47, 2, 103–114 (1996) (O-Link); J. Med. Chem. 41, 20, 3793–3803 (1998) (S-Link), oder J. Med. Chem, 43, 22, 4288–4312 (2000) (C-Link). Verdrängung der 4-Cl-Gruppe des Zwischenprodukts 5 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2, um die Verbindungen dieser Erfindung bereitzustellen, kann gemäß bekannter Verfahren für analoge Verbindungen durchgeführt werden. Siehe J. Med. Chem, 38, 14, 2763–2773 (1995) (wo Q ein N-Link ist), Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 4, 421–424 (1997) (O-Link), Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 703–706 (2000) (S-Link), or J. Med. Chem, 41, 21, 4021–4035 (1998) (C-Link).

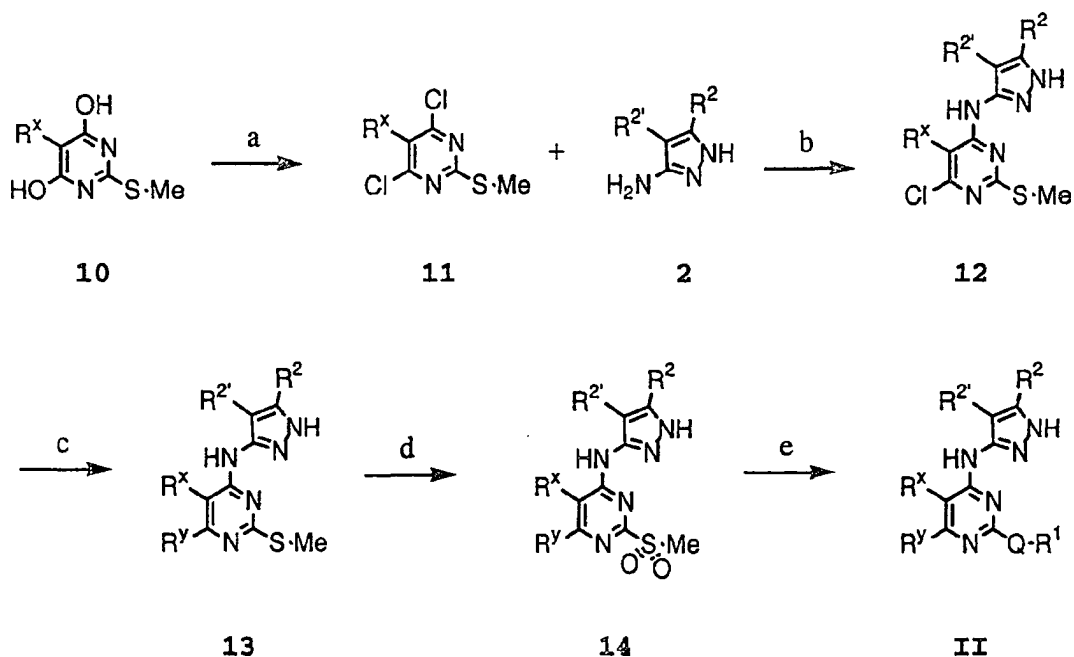
Schema III



Reagenzien: (a)  $\text{POCl}_3$ ; (b) EtOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Raumtemperatur; (c) Oxon; (d)  $\text{R}^1\text{-QH}$  (Q = S, NH oder O) oder  $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M/Katalysator}$  (M ist Al oder Mg oder Sn; Katalysator =  $\text{Pd}^0$  oder  $\text{Ni}^0$ )

**[0202]** Schema III, oben, zeigt einen anderen alternativen Weg zum Herstellen der vorliegenden Verbindungen. Das Ausgangsmaterial 6 kann chloriert werden, um Zwischenprodukt 7 bereitzustellen. Verdrängung der 4-Chlor-Gruppe in 7 mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2 ergibt Zwischenprodukt 8 welches, nach der Oxidation der Methylsulfanyl-Gruppe, das Methylsulfonyl 9 liefert. Die Methylsulfonyl-Gruppe von 9 kann leicht mit  $\text{R}^1\text{-QH}$  verdrängt werden, um das gewünschte Produkt I zu erhalten. Siehe J. Am. Chem. Soc., 81, 5997–6006 (1959) (wo Q ein N-Link ist) oder in Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 8, 821–826 (2000) (S-Link).

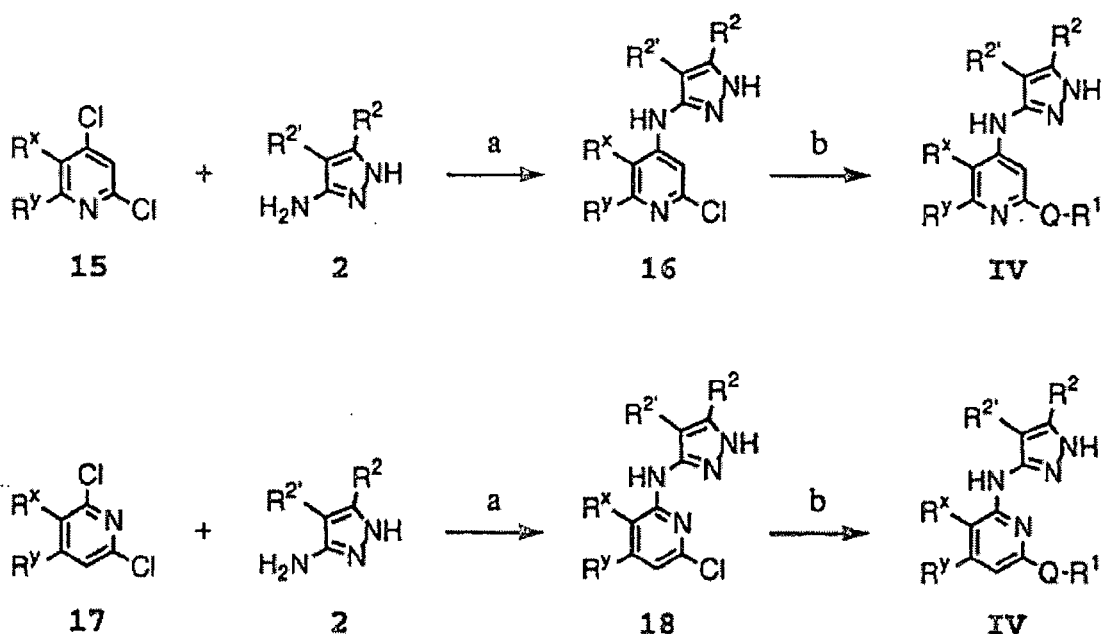
Schema IV



Reagenzien: (a)  $\text{POCl}_3$ ; (b) EtOH,  $\text{Et}_3\text{N}$ , Raumtemperatur; (c)  $\text{R}^y\text{-H}$  ( $\text{R} = \text{S}, \text{NH}$  oder  $\text{O}$ ); (d) Oxon; (e)  $\text{R}^1\text{-QH}$  ( $\text{Q} = \text{S}, \text{NH}$  oder  $\text{O}$ ) oder  $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M/Katalysator}$  ( $\text{M}$  ist  $\text{Al}$  oder  $\text{Mg}$  oder  $\text{Sn}$ , Katalysator =  $\text{Pd}^\circ$  oder  $\text{Ni}^\circ$ )

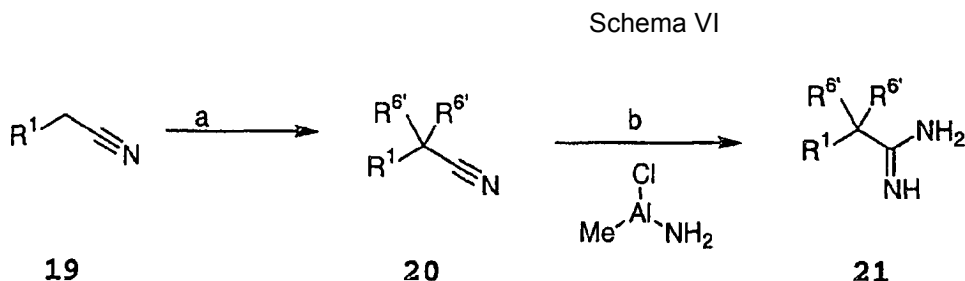
**[0203]** Schema IV, oben, zeigt einen allgemeinen Weg für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen, wobei  $\text{R}^y$  eine über ein Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel-Heteroatom an den Pyrimidin-Kern gebundene Gruppe ist. Das Ausgangsmaterial 4,6-Dihydroxy-2-methylsulfanylpuridin 10 kann hergestellt werden, wie beschrieben ist in J. Med. Chem., 27, 12, 1621–1623 (1984). Die Chlor-Gruppen des Zwischenproduktes 11 können sequentiell mit Aminopyrazol (oder Aminoindazol) 2 und dann mit einem andern Amin (oder Alkohol oder Thiol) verdrängt werden, in Anlehnung an Verfahren wie jene, die im US Patent 2585906 (ICI, 1949) beschrieben sind. Die Methylsulfanyl Gruppe von 13 kann dann oxidiert werden, um das Methylsulfonyl 14 zu liefern. Verdrängung der Methylsulfonyl-Gruppe von 14 ergibt das gewünschte Produkt II.

Schema V



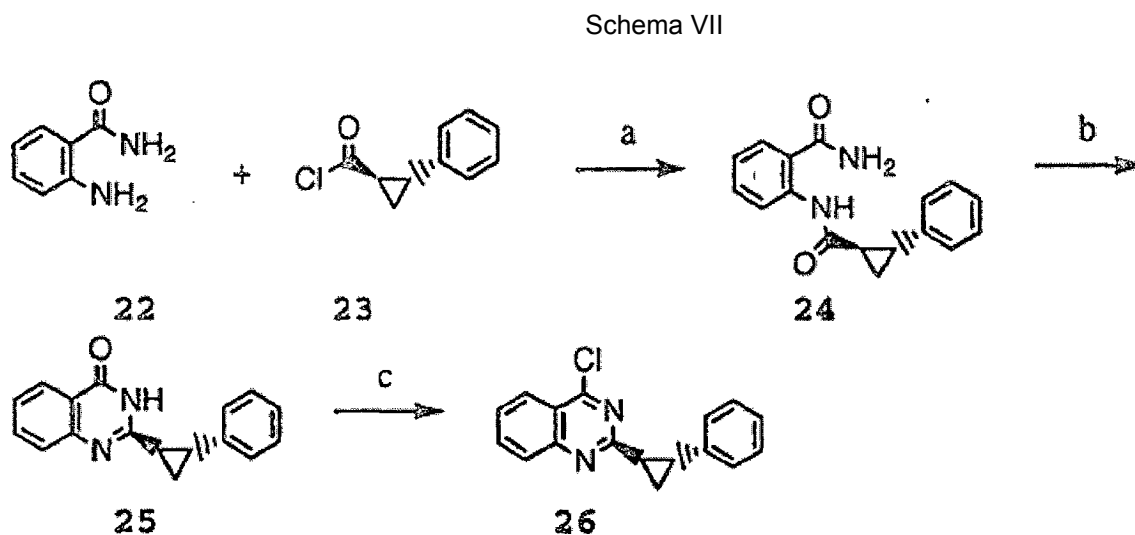
[0204] Schema V, oben, zeigt allgemeine Wege für die Herstellung von Verbindungen der Formeln IVa, IVb, IVc, und IVd. Schritte (a) und (b) sind analog zu den entsprechenden Schritten, wie im Schema I, oben, beschrieben. Siehe Indian J. Chem. Sect. B, 34, 9, 1995, 778–790; J. Chem. Soc, 1947, 899–905; J. Chem. Soc., 34, 9, 1948, 777–782; und Indian J. Chem, 1967, 467–470.

[0205] Die in den Schemata I–IV gezeigten synthetischen Umwandlungen werden weiters durch die folgenden Verfahren illustriert.



[0206] Schema VI, oben, zeigt einen allgemeinen Weg für das Herstellen des Aryl-Guanidin-Zwischenproduktes, welches verwendet wird, um die Verbindungen, bei denen Q -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>- ist, herzustellen. Die Mono- oder Bissalkylierung von 19 bei Schritt (a), um Verbindung 20 herzustellen, kann unter Verwendung von Verfahren erreicht werden, die im Wesentlichen zu jenen ähnlich sind, die beschrieben sind in Jeffery, J. E., et al, J. Chem Soc, Perkin Trans 1, 1996 (21) 2583–2589; Gnecco, D., et al, Org Prep Proced Int, 1996, 28 (4), 478–480; Fedorynski, M. und Jonczyk, A., Org Prep Proced Int, 1995, 27 (3), 355–359; Suzuki, S., et al, Can J Chem, 1994, 71 (2) 357–361; und Prasad, G., et al, J Org Chem, 1991, (25), 7188–7190. Das Verfahren von Schritt (b), um Verbindung 21 aus Verbindung 20 herzustellen, kann unter Verwendung von Verfahren erreicht werden, die im Wesentlichen zu jenen ähnlich sind, die beschrieben sind in Moss, R., et al, Tetrahedron Lett, 1995, (48), 8761–8764 und Garigipati, R., Tetrahedron Lett, 1990, (14), 1969–1972.

[0207] Das Aryl-Guanidin-Zwischenprodukt, welches gemäß Schema VI hergestellt werden kann, kann dann verwendet werden, um die Verbindungen dieser Erfindung durch die in den Schemata I–V beschriebenen Verfahren und durch Verfahren, die einem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden.



[0208] Schema VII, oben, zeigt ein allgemeines Verfahren, das verwendet werden kann, um Verbindungen der Formel II herzustellen, wobei Q 1,2-Cyclopropandiyl ist. Verbindung 26 kann dann verwendet werden, um die gewünschten Aminopyrazol-Verbindungen unter Verwendung der oben beschriebenen Verfahren in Schema I, Schritt (b) herzustellen.

[0209] Verfahren A. Zu einer Lösung von 2,4-Dichlorochinazolin (12.69 g, 63 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (6.18 g, 63 mmol) in Ethanol (220 ml) wird Triethylamin (8.13 ml, 63 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das hellgelbe Präzipitat wird dann durch Filtration gesammelt, mit kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet, um (2-Chlorochinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0210]** Das oben hergestellte (2-Chlorochinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (155 mg, 0.6 mmol) und 3-Chloroanilin (0.316 ml, 2.99 mmol) werden in tert-Butanol (3 ml) über 20 Stunden rückfluss-gekocht. Die Mischung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird in EtOH/H<sub>2</sub>O (1 ml/3 ml) suspendiert. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83 mg, 0.6 mmol) wird hinzugefügt und die Suspension wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende Feststoff wird gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um das Produkt [2-(3-Chlorphenylamino)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0211]** Verfahren B. Natriumhydrid (45 mg, 1.12 mmol) in THF wird mit 3-Methoxyphenol (0,94 g, 7,6 mmol) behandelt und die Reaktionsmischung wird gerührt bis die Gasentwicklung aufhört. Das THF wird im Vakuum entfernt und das oben hergestellte (2-Chlorochinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (150 mg, 0.51 mmol) wird hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei 100°C für 20 Stunden gerührt, dann in wässrige K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> geschüttet und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Der sich bildende Feststoff wird gesammelt und aus Ethanol rekristallisiert, um das Produkt [2-(3-Methoxyphenoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0212]** Verfahren C. Zu einer Lösung von 4-Hydroxy-2-phenoxyethylchinazolin (2 g, 7.93 mmol) in Phosphoroxchlorid (10 ml) wird Tripropylamin (3.02 ml, 15.8 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird bei 110°C für 30 Minuten erwärmt. Das überschüssige Phosphoroxchlorid wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird auf eiskaltes wässriges NaHCO<sub>3</sub> geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der resultierende Rückstand wird an einer Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/AcOEt Gradient) gereinigt, um 4-Chlor-2-phenoxyethylchinazolin zu ergeben.

**[0213]** Zu einer Lösung des obigen 4-Chlor-2-phenoxyethylchinazolins (0.5 g, 1.85 mmol) in THF (30 ml) wird 3-Amino-5-cyclopropylpyrazol (0.47 g, 3.69 mmol) hinzugefügt, und die Reaktionsmischung wird für 24 Stunden bei 65°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und Ethanol wird hinzugefügt. Es bildet sich ein weißer Feststoff, dieser wird durch Filtration gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um (5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-(2-phenoxyethylchinazolin-4-yl)-amin zu ergeben.

**[0214]** Verfahren D. Zu einer Lösung des oben-hergestellten (2-Chlorochinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (123 mg, 0,43 mmol) in THF (5 ml) wird NiCl<sub>2</sub>(dppp) (12 mg, 2,1·10<sup>-5</sup> mol), gefolgt von 1 M Benzylmagnesiumchlorid in THF (2,15 ml, 2,15 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde bei 50°C für 20 Stunden erwärmt und die Reaktionsmischung wird dann mit wässrigem NH<sub>4</sub>Cl gelöscht und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte (2-Benzylchinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0215]** Verfahren E. Eine Lösung von (2-Chlorochinazolin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (200 mg, 0,77 mmol) und 4-Acetamidothiophenol (644 mg, 3,85 mmol) wird in tert-Butanol (3 ml) über eine Periode von 20 Stunden rückfluss-gekocht. Diethylether (10 ml) wird der Mischung hinzugefügt und der sich bildende Feststoff wird durch Filtration gesammelt. Dieser Feststoff wird in EtOH/H<sub>2</sub>O (1 ml/3 ml) suspendiert, dann wird K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 0,8 mmol) hinzugefügt und die Suspension wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ein Feststoff bildet sich und wird gesammelt und unter Vakuum getrocknet, um das Produkt [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0216]** Verfahren F. Zu einer Lösung von 2,4-Dichlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (500 mg, 2,46 mmol) und 3-Amino-5-cyclopropylpyrazol (303 mg, 2,46 mmol) in DMF (10 ml) wird Triethylamin (0.357 ml, 2,56 mmol), gefolgt von Natriumiodid (368 mg, 2,46 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird bei 90°C für 20 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wird zwischen Ethylacetat und gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexane/AcOEt Gradient) gereinigt, um (2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0217]** Das oben hergestellte (2-Chlor-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl)-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin wird mit 2-Naphthalenmercaptan reagieren gelassen, wie im Verfahren L beschrieben, um das gewünschte (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin-4-yl]-amin zu ergeben.

**[0218]** Verfahren G. Eine Lösung von (5-Cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(3-methoxycarbonylphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-amin (110 mg, 0.26 mmol) in einer Mischung von THF/Wasser (1/1, 10 ml) wird mit 1 M LiOH (0.75 ml, 0.75 mmol) behandelt. Die Mischung wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann

mit 1 M HCl (0.75 ml, 0.75 mmol) neutralisiert. Ein Feststoff bildet sich und wird durch Filtration gesammelt, um das gewünschte [2-(3-Carboxyphenylsulfanyl)-chinazolin-4-yl]-(5-cyclopropyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu erhalten.

**[0219]** Verfahren H. Eine Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-methoxy-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (23 mg,  $5,54 \cdot 10^{-5}$  mol) in Dichlorethan (3 ml) wird mit 1 M  $\text{BBr}_3$  in Dichlormethan (222  $\mu\text{l}$ ,  $2,21 \cdot 10^{-4}$  mol) behandelt. Die Mischung wird bei 80°C für 4 Stunden erwärmt, bevor 1 M  $\text{BBr}_3$  in DCM (222  $\mu\text{l}$ ,  $2,21 \cdot 10^{-4}$  mol) hinzugefügt wurde. Die Reaktionsmischung wird bei 80°C für weitere 3 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und Methanol wird zum Rückstand hinzugefügt, um das restliche  $\text{BBr}_3$  zu löschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und dieser Vorgang wurde 3-mal wiederholt. 1 M HCl (2 ml) wird zum festen Rückstand hinzugefügt und die Suspension bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und in einer Mischung von Wasser/EtOH (3/1, 8 ml) suspendiert. Die Mischung wird mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Diethylether gespült, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxy-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0220]** Verfahren I. Zu einer Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-hydroxy-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (32 mg,  $7,87 \cdot 10^{-5}$  mol) in DMF (1 ml) wird Kaliumcarbonat (65 mg,  $4,72 \cdot 10^{-4}$  mol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird auf 80°C erwärmt. N-(3-Chloropropyl)morpholin (39 mg,  $2,36 \cdot 10^{-4}$  mol) wird dann hinzugefügt, und die Mischung bei 80°C für 4 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der resultierende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-chinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0221]** Verfahren J. Zu einer Lösung von [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-nitrochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (147 mg,  $3,38 \cdot 10^{-4}$  mol) in Methanol (5 ml) wird Pd/C 10% (40 mg) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird mit Wasserstoff bei Ballondruck bei 45°C für 20 Stunden behandelt. Der Katalysator wird durch ein Celite-Kissen filtriert, welches dann mit verdünnter HCl gewaschen wird. Das kombinierte gelbe Filtrat wird eingedampft und der resultierende feste Rückstand wird aus Methanol kristallisiert, um das gewünschte [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-hydroxyaminochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0222]** Verfahren K. [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-7-nitrochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (182 mg,  $4,18 \cdot 10^{-4}$  mol) wird in einer Mischung von EtOH/Wasser/AcOH (25/10/1, 36 ml) aufgelöst und die Reaktion wird bei 90°C erwärmt, Eisenpulver (93 mg) wird hinzugefügt und die Mischung wird bei 90°C für 4 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein Celite-Kissen filtriert. Das Kissen wird mit Methanol gewaschen und das kombinierte Filtrat wird im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH Gradient) gereinigt, um das gewünschte [2-(4-Acetamidophenylsulfanyl)-7-aminochinazolin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0223]** Verfahren L. Zu einer Lösung von 2,4-Dichloro-6-phenyl-pyrimidin (300 mg, 1,33 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (129 mg, 1,33 mmol) in DMF (7 ml) wird Triethylamin (195  $\mu\text{l}$ , 1,40 mmol), gefolgt von Natriumiodid (200 mg, 1,33 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung wird für 15 Stunden bei 90°C erwärmt. Die resultierende Lösung wird zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol zerrieben und der resultierende weiße Feststoff durch Filtration gesammelt, um (2-Chlor-6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (236 mg, 62%) zu ergeben.

**[0224]** Das oben hergestellte (2-Chlor-6-phenyl-pyrimidin-4-yl)-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (60 mg, 0,21 mmol) wird mit 4-Acetamidothiophenol (176 mg, 1,05 mmol) in tert-Butanol (5 ml) kombiniert und die Mischung unter Rückfluss für 20 Stunden erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Ethylacetat und wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, und im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH Gradient) gereinigt, um [2-(4-Acetamido-phenylsulfanyl)-6-phenyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (74 mg, 85%) zu ergeben.

**[0225]** Verfahren M. Zu einer Lösung von 4,6-Dihydroxymercaptopyrimidin (8 g, 55 mmol) in einer Mischung von EtOH/Wasser (1/1, 140 ml) wird NaOH (2,33 g, 58,3 mmol), gefolgt von 4-Methoxybenzylchlorid (7,90 ml, 58,3 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wird für 1,5 Stunden bei 60°C und dann bei Raumtemperatur für weitere 6 Stunden gerührt. Das resultierende weiße Präzipitat wird durch Filtration gesammelt, um 4,6-Dihydro-

xy-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin zu erhalten.

**[0226]** Das oben hergestellte 4,6-Dihydroxy-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin (2,5 g, 9,46 mmol) wird in  $\text{POCl}_3$  (20 ml) suspendiert, und Tripropylamin (3,60 ml, 18,9 mmol) wird tropfenweise zu der Mischung hinzugefügt. Die Reaktion wird dann bei  $110^\circ\text{C}$  für 4 Stunden erwärmt. Die braune Lösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand wird auf eiskaltes  $\text{NaHCO}_3$  geschüttet und das Produkt wird dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ $\text{AcOEt}$  Gradient) gereinigt, um 4,6-Dichloro-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin zu ergeben.

**[0227]** Zu einer Lösung des oben hergestellten 4,6-Dichloro-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidins (915 mg, 3,04 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (310 mg, 3,19 mmol) in BuOH (20 ml) wird Diisopropylethylamin (0,56 ml, 3,19 mmol), gefolgt von Natriumiodid (455 mg, 3,04 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 15 Stunden bei  $120^\circ\text{C}$  gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexane/ $\text{AcOEt}$  Gradient) gereinigt, um [6-Chlor-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0228]** Das oben hergestellte [6-Chlor-2-(4-methoxy-benzylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (500 mg, 1,38 mmol) in 1-Methylpiperazin (10 ml) wird bei  $130^\circ\text{C}$  für 15 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Dichlormethan/ $\text{MeOH}$  Gradient) gereinigt, um das gewünschte Produkt [2-(4-Methoxy-benzylsulfanyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0229]** Verfahren N. Eine Lösung von [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-methoxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (100 mg,  $2,24 \cdot 10^{-4}$  mol) in Dichlorethan (5 ml) wird mit 1 M  $\text{BBr}_3$  in DCM (896  $\mu\text{l}$ ,  $8,96 \cdot 10^{-4}$  mol) behandelt. Die Mischung wird dann bei  $80^\circ\text{C}$  für 4 Stunden erwärmt, bevor 1 M  $\text{BBr}_3$  in DCM (868  $\mu\text{l}$ ,  $8,96 \cdot 10^{-4}$  mol) hinzugefügt wird. Die Reaktionsmischung wird dann bei  $80^\circ\text{C}$  für weitere 3 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und Methanol wird zu dem Rückstand hinzugegeben, um jegliches restliches  $\text{BBr}_3$  zu löschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft und die dieser Eindampfungsschritt wird 3-mal wiederholt. 1 M  $\text{HCl}$  (8 ml) wird zu dem festen Rückstand hinzugefügt und die Suspension wird bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt und in einer Mischung von Wasser/ $\text{EtOH}$  (3/1, 24 ml) suspendiert. Die Mischung wird mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird dann durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Diethylether gespült, um [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0230]** Zu einer Lösung des oben hergestellten [2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-(4-hydroxyphenyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amins (70 mg,  $1,62 \cdot 10^{-4}$  mol) in DMF (3 ml) wird Kaliumcarbonat (134 mg,  $9,71 \cdot 10^{-4}$  mol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei  $80^\circ\text{C}$  erwärmt, bevor 1-Dimethylamino-3-chloropropanhydrochlorid (77 mg,  $4,86 \cdot 10^{-4}$  mol) hinzugefügt wird. Die Mischung wird bei  $80^\circ\text{C}$  für 4 Stunden gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel wird eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt {2-(4-Acetamido-phenyl-sulfanyl)-6-[4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenyl]-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0231]** Verfahren O. Zu einer Lösung von [6-Methoxycarbonyl-2-(4-propionylamino-phenylsulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (2 g, 4,85 mmol) in THF (100 ml) wird Lithiumborohydrid (0,32 g, 14,5 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei  $50^\circ\text{C}$  für 1,5 Stunden gerührt. Die Reaktion wird dann mit verdünnter  $\text{HCl}$  gelöscht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird nacheinander mit wässriger, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  und Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wird in Ethylacetat zerrieben und der resultierende weiße Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um das gewünschte Produkt [6-Hydroxymethyl-2-(4-propionylaminophenyl-sulfanyl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0232]** Verfahren P. Zu einer Lösung von 4,6-Dichlor-2-methylsulfanyl-pyrimidin (5 g, 25,6 mmol) und 3-Amino-5-methylpyrazol (2,61 g, 26,9 mmol) in BuOH (60 ml) wird Diisopropylethylamin (4,69 ml, 26,9 mmol), gefolgt von Natriumiodid (3,84 g, 25,6 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 15 Stunden bei  $120^\circ\text{C}$  gerührt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ $\text{AcOEt}$  Gradient) gereinigt, um [6-Chlor-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.



**[0233]** Das oben hergestellte [6-Chloro-2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (2,42 g, 9,46 mmol) wird in Morpholine (10 ml) bei 130°C für 15 Stunden erwärmt. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt und der feste Rückstand wird in EtOH zerrieben und durch Filtration gesammelt, um [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0234]** Zu einer Suspension des oben hergestellten [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amins (500 mg, 1,63 mmol) in MeOH (10 ml) wird eine Lösung von Oxon (3,0 g) in Wasser (10 ml) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt und der Großteil des Lösungsmittels wird eingedampft. Der Rückstand wird zwischen DCM und wässrigem, gesättigtem NaHCO<sub>3</sub> verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in MeOH zerrieben und der resultierende weiße Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0235]** Das oben hergestellte [2-Methylsulfonyl-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin (178 mg, 0,52 mmol) und 4-Acetamidothiophenol (176 mg, 1,05 mmol) werden in tert-Butanol (5 ml) über 20 Stunden rückfluss-gekocht. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Ethylacetat und wässrigem NaHCO<sub>3</sub> verteilt. Die organische Schicht wird mit Salzlösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und mit Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt, um das gewünschte Produkt [2-(4-Acetamidophenylsulfonyl)-6-(morpholin-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-(5-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-amin zu ergeben.

**[0236]** Damit die hierin beschriebene Erfindung besser verstanden wird, werden die folgenden Beispiele dargelegt. Es ist verständlich, dass diese Beispiele nur für illustrative Zwecke sind, und nicht so ausgelegt werden sollen, dass sie diese Erfindung in irgendeiner Weise einschränken.

#### SYNTHETISCHE BEISPIELE

**[0237]** Die folgenden HPLC Verfahren wurden in der Analyse der Verbindungen verwendet, wie in den synthetischen Beispielen unten dargelegt ist. Wie hierin verwendet, betrifft der Begriff "R<sub>t</sub>" die für die Verbindungen unter Verwendung der spezifizierten HPLC-Verfahren beobachteten Retentionszeiten.

##### HPLC-Verfahren A:

Säule: C 18, 3 µm, 2,1 × 50 mm, "Lighting" von Jones Chromatography.  
Gradient: 100% Wasser (enthält 1% Acetonitril, 0.1% TFA) bis 100% Acetonitril (enthält 0.1% TFA) über 4,0 min, bei 100% Acetonitril für 1,4 min gehalten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 7,0 min. Flussrate: 0,8 ml/min.

##### HPLC-Verfahren B:

Säule: C18, 5 µm, 4,6 × 150 mm "Dynamax" von Rainin.  
Gradient: 100% Wasser (enthält 1% Acetonitril, 0.1% TFA) bis 100% Acetonitril (enthält 0.1% TFA) über 20 min, bei 100% Acetonitril für 7,0 min gehalten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 31,5 min. Flussrate: 1,0 ml/min.

##### HPLC-Verfahren C:

Säule: Cyano, 5 µm, 4,6 × 150 mm "Microsorb" von Varian.  
Gradient: 99% Wasser (0.1% TFA), 1% Acetonitril (enthält 0.1% TFA) bis 50% Wasser (0.1% TFA), 50% Acetonitril (enthält 0.1% TFA) über 20 min, für 8,0 min gehalten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 30 min. Flussrate: 1,0 ml/min.

##### HPLC-Verfahren D:

Säule: Waters (YMC) ODS-AQ 2,0 × 50 mm, S5, 120A.  
Gradient: 90% Wasser (0.2% Ameisensäure), 10% Acetonitril (enthält 0.1% Ameisensäure) bis 10% Wasser (0.1% Ameisensäure), 90% Acetonitril (enthält 0.1% Ameisensäure) über 5,0 min, für 0,8 min gehalten und Rückkehr zu Anfangsbedingungen. Gesamtlaufzeit 7,0 min. Flussrate: 1,0 ml/min.

## HPLC-Verfahren E:

Säule: 50 × 2.0 mm Hypersil C18 BDS; 5 µm

Gradient: Elution 100% Wasser (0.1% TFA), bis 5% water (0.1% TFA), 95% Acetonitril (enthält 0.1% TFA) über 2,1 min, nach 2,3 min Rückkehr zu Anfangsbedingungen.

Flow rate: 1 ml/min.

## BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

**[0238]** Die Aktivität der Verbindungen als Proteinkinase-Inhibitoren kann in vitro, in vivo oder in einer Zelllinie untersucht werden. Zu in vitro Untersuchungen zählen Untersuchungen, die die Inhibierung von entweder der Phosphorylierungsaktivität oder die ATPase-Aktivität der aktivierten Proteinkinase bestimmen. Alternative in vitro Untersuchungen quantifizieren die Fähigkeit des Inhibitors die Proteinkinase zu binden. Die Inhibitorbindung kann gemessen werden, durch die radioaktive Markierung des Inhibitors vor der Bindung, Isolierung des Inhibitor/Proteinkinase-Komplexes und Bestimmen der Menge der gebundenen Radiomarkierung. Alternativ kann die Inhibitorbindung durch Durchführen eines Konkurrenzexperimentes bestimmt werden, in welchen, neue Inhibitoren mit der an bekannte Radiomarkierungen gebundenen Proteinkinase inkubiert werden.

## BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 1

 $K_i$  Bestimmung für die Inhibierung von GSK-3

**[0239]** Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, die GSK-3 $\beta$  (AA 1-420) Aktivität zu inhibieren, unter Verwendung eines Standard gekoppelten Enzymsystems durchsucht (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). Die Reaktionen wurden in einer Lösung durchgeführt, die 100 mM HEPES (pH 7,5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 300 µM NADH, 1 mM DTT und 1.5% DMSO enthält. Die Substrat-Endkonzentrationen in der Untersuchung waren 20 µM ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) und 300 µM Peptid (HSSPHQS(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Reaktionen wurden bei 30°C und 20 nM GSK-3 $\beta$  durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Verbindungen des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 µM NADH, 30 µg/ml Pyruvatkinase und 10 µg/ml Lactat-dehydrogenase.

**[0240]** Eine Untersuchungs-Stamm-pufferlösung wurde hergestellt, die alle der oben aufgelisteten Reagenzien enthielt, mit Ausnahme von ATP und der interessierenden Testverbindung. Die Untersuchungs-Stamm-pufferlösung (175 µl) wurde in einer 96 Kammerplatte mit 5 µl der interessierenden Testverbindung bei einer Endkonzentration im Bereich von 0,002 µM bis 30 µM bei 30°C für 10 min inkubiert. Üblicherweise wird eine 12 Punkt-Titration durchgeführt, indem serielle Verdünnungen (aus 10 mM Verbindungsstammlösung) der Testverbindungen mit DMSO in Tochterplatten hergestellt werden. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 20 µl ATP (Endkonzentration von 20 µM) ausgelöst. Die Reaktionsraten wurde mittels eines Molecular Devices Spectramax Plattenlesers (Sunnyvale, CA) über 10 min bei 30°C erhalten. Die  $K_i$  Werte wurden aus den Ratendaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

## BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 2

 $K_i$  Bestimmung für die Inhibierung von Aurora-2

**[0241]** Verbindungen wurden auf die folgende Weise auf ihre Fähigkeit, Aurora-2 zu inhibieren, unter Verwendung einer Standard gekoppelten Enzymuntersuchung durchsucht (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249).

**[0242]** Zu einer Untersuchungspufferlösung, welche 0.1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 40 mM ATP, und 800 µM Peptid (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMSO-Lösung der Verbindung der vorliegenden Erfindung bis zu einer Endkonzentration von 30 µM hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei 30°C für 10 min inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 µl Aurora-2 Stammlösung, um eine Endkonzentration in der Untersuchung von 70 nM zu ergeben, ausgelöst. Die Reaktionsraten wurde durch das Überwachen der Absorption bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) erhalten. Die  $K_i$  Werte wurden aus den Ratendaten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration bestimmt.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 3

CDK-2 INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

**[0243]** Verbindungen wurden auf die folgende Weise auf ihre Fähigkeit, CDK-2 zu inhibieren, unter Verwendung einer Standard gekoppelten Enzymuntersuchung durchsucht (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249).

**[0244]** Zu einer Untersuchungspufferlösung, welche 0.1 M HEPES 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 mM NADH, 30 mg/ml Pyruvatkinase, 10 mg/ml Lactatdehydrogenase, 100 mM ATP, und 100 µM Peptid (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) enthält, wurde eine DMSO-Lösung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung bis zu einer Endkonzentration von 30 µM hinzugefügt. Die resultierende Mischung wurde bei 30°C für 10 min inkubiert.

**[0245]** Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 µl CDK-2/Cyclin A-Stammlösung, um eine Endkonzentration in der Untersuchung von 25 nM zu ergeben, ausgelöst. Die Reaktionsraten wurde durch das Überwachen der Absorption bei 340 nm über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) erhalten. Die K<sub>i</sub> Werte wurden aus den Ratendaten als eine Funktion der Inhibitor-konzentration bestimmt.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 4

ERK INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

**[0246]** Die Verbindungen wurden auf die Inhibierung der ERK2 mittels einer spektrophotometrischen gekoppelten Enzymuntersuchung (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249) untersucht. In dieser Untersuchung wurde eine festgelegte Konzentration von aktiviertem ERK2 (10 nM) mit verschiedenen Konzentrationen der Verbindung in DMSO (2.5%) für 10 Minuten bei 30°C in 0.1 M, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5 mM Phosphoenolpyruvat, 200 µM NADH, 150 µg/ml Pyruvatkinase, 50 µg/ml Lactatdehydrogenase, and 200 µM Erktide-Peptid enthaltendem HEPES Puffer, pH 7,5, inkubiert. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 65 µM ATP ausgelöst. Die Rate der Absorptionsabnahme bei 340 nm wurde überwacht. Die IC<sub>50</sub> Werte wurden aus den Ratendaten als eine Funktion der Inhibitor-konzentration berechnet.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 5

AKT INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

**[0247]** Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit, AKT zu inhibieren, unter Verwendung einer Standard gekoppelten Enzymuntersuchung durchsucht (Fox et al. (1998) Protein Sci. 7, 2249). Die Untersuchungen wurden in einer Mischung von 100 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 mM NaCl, 1 mM DTT und 1.5% DMSO durchgeführt. Die Substrat-Endkonzentrationen in der Untersuchung waren 170 µM ATP (Sigma Chemicals) und 200 µM Peptid (RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA). Die Reaktion wurde bei 30°C und 45 nM AKT durchgeführt. Die Endkonzentrationen der Verbindungen des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 300 µM NADH, 30 µg/ml Pyruvatkinase und 10 µg/ml Lactat-dehydrogenase.

**[0248]** Eine Untersuchungs-Stammpufferlösung wurde hergestellt, die alle der oben aufgelisteten Reagenzien enthielt, mit Ausnahme von AKT, DTT und der interessierenden Testverbindung. 56 µl der Stammlösung wurden in eine 384 Kammerplatte platziert, gefolgt von der Zugabe von 1 µl der Testverbindung enthaltenden 2 nM DMSO-Stammlösung (Endkonzentration der Verbindung 30 µM). Die Platte wurde bei 30°C für etwa 10 Minuten vorinkubiert und die Reaktion wurde durch die Zugabe von 10 µl Enzym (Endkonzentration 45 nM) und 1 mM DTT ausgelöst. Die Reaktionsraten wurde unter Verwendung eines BioRad Ultramark Plattenlesers (Hercules, CA) über eine Lesezeit von 5 Minuten bei 30°C erhalten. Die Verbindungen, die eine mehr als 50% Inhibierung im Vergleich zu Standardkammern zeigen, die die Untersuchungsmischung und DMSA, ohne Testverbindung enthalten, wurde titriert, um die IC<sub>50</sub> Werte zu bestimmen.

BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEISPIEL 6

SRC INHIBIERUNGSUNTERSUCHUNG

**[0249]** Die Verbindungen wurden als Inhibitoren der humanen Scr-Kinase unter Verwendung von entweder einer Radioaktivitäts-basierenden Untersuchung oder einer spektrophotometrischen Untersuchung evaluiert.

## Src Inhibierungsuntersuchung A: Radioaktivitäts-basierende Untersuchung.

**[0250]** Die Verbindungen wurden als Inhibitoren der rekombinanten humanen Src Kinase voller Länge (von Upstate Biotechnology, Kat.-Nr. 14-117), exprimiert und gereinigt aus viralen Baculo-Zellen, untersucht. Die Src Kinase Aktivität wurde durch Verfolgen des Einbaus von  $^{33}\text{P}$  aus ATP in das Tyrosin eines zufälligen Poly Glu-Tyr Polymersubstrats der Zusammensetzung, Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, Kat.-Nr. P-0275) überwacht. Die Folgenden waren die Endkonzentrationen der Untersuchungskomponenten: 0,05 M HEPES, pH 7,6, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml BSA, 10  $\mu\text{M}$  ATP (1–2  $\mu\text{Ci}$   $^{33}\text{P}$ -ATP pro Reaktion), 5 mg/ml Poly Glu-Tyr, und 1–2 Einheiten der rekombinanten humanen Src-Kinase. In einer typischen Untersuchung wurden allen Reaktionskomponenten, mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Untersuchungsplattenkammern aliquotiert. In DMSO gelöste Inhibitoren wurde zu den Kammern hinzugefügt, um eine DMSO Endkonzentration von 2,5% zu erhalten. Die Untersuchungsplatten wurden vor dem Auslösen der Reaktion mit  $^{33}\text{P}$ -ATP für 10 Minuten bei 30°C inkubiert. Nach einer 20 minütigen Reaktion wurde die Reaktionen mit 150  $\mu\text{l}$ , 20 mM  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  enthaltender 10% Trichloressigsäure (TCA) gelöscht. Die gelöschten Proben wurden dann auf eine 96-Kammer-Filterplatte übertragen (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, Kat.-Nr. 7700-3310), welche auf einem Filterplatten-Vakuum Übergangsstück installiert ist. Die Filterplatten wurden viermal mit 20 mM  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  enthaltender 10% TCA und dann viermal mit Methanol gewaschen. 200  $\mu\text{l}$  Szintillationsflüssigkeit wurde dann zu jeder Kammer hinzugefügt. Die Platten wurde versiegelt und die mit den Filtern assoziierten Radioaktivitätsmenge wurde mittels eines TopCount Szintillationszähler quantifiziert. Die eingebaute Radioaktivität wurde als Funktion der Inhibitorkonzentration graphisch dargestellt. Die Daten wurden einem kompetitiven Inhibierungskinetikmodell angepasst, um den  $K_i$  für die Verbindung zu erhalten.

## Src Inhibierungsuntersuchung B: Spektrophotometrische Untersuchung.

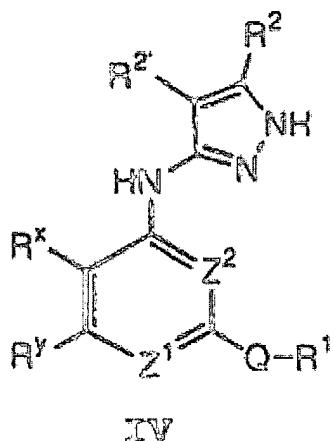
**[0251]** Das durch die humane rekombinante Src-Kinase katalysierte Phosphorylierung von Poly Glu-Tyr-Substrat aus ATP erzeugte ADP wurde unter Verwendung einer gekoppelten Enzymuntersuchung quantifiziert (Fox et al (1998) Protein Sci 7, 2249). Bei dieser Untersuchung wird für jedes in der Kinasereaktion erzeugte ADP-Molekül ein Molekül NADH zu NAD oxidiert. Das Verschwinden von NADH kann praktisch bei 340 nm verfolgt werden.

**[0252]** Die Folgenden waren die Endkonzentrationen der Untersuchungskomponenten: 0,025 M HEPES, pH 7,6, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM DTT, 0,25 mg/ml Poly Glu-Tyr, und 25 nM rekombinante humane Src-Kinase. Endkonzentrationen der Komponenten des gekoppelten Enzymsystems waren 2,5 mM Phosphoenolpyruvat, 200  $\mu\text{M}$  NADH, 30  $\mu\text{g/ml}$  Pyruvatkinase und 10  $\mu\text{g/ml}$  Lactatdehydrogenase.

**[0253]** In einer typischen Untersuchung wurden allen Reaktionskomponenten, mit Ausnahme von ATP vorgemischt und in die Untersuchungsplattenkammern aliquotiert. In DMSO gelöste Inhibitoren wurde zu den Kammern hinzugefügt, um eine DMSO Endkonzentration von 2,5% zu erhalten. Die Untersuchungsplatte wurde vor dem Auslösen der Reaktion mit 100  $\mu\text{M}$  ATP für 10 Minuten bei 30°C inkubiert. Die Absorptionsänderung bei 340 nm mit der Zeit, die Reaktionsrate, wurde mit einem Molecular devices Plattenleser überwacht. Die Raten-daten als eine Funktion der Inhibitorkonzentration wurden einem kompetitiven Inhibierungskinetikmodell angepasst, um den  $K_i$  für die Verbindung zu erhalten.

## Patentansprüche

1. Verbindung der Formel IV:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, wobei:

Z<sup>1</sup> Stickstoff oder C-R<sup>8</sup> ist, und Z<sup>2</sup> Stickstoff oder CH ist, wobei nur entweder Z<sup>1</sup> oder Z<sup>2</sup> Stickstoff ist;

Q ausgewählt ist aus -N(R<sup>4</sup>)-, -O-, -S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-, 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl oder 1,3-Cyclobutan-diyl;

R<sup>X</sup> und R<sup>Y</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>,

oder R<sup>X</sup> und R<sup>Y</sup> sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–7-gliedrigen Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch R<sup>X</sup> und R<sup>Y</sup> unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T-R<sup>3</sup> oder L-Z-R<sup>3</sup>, und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch R<sup>X</sup> und R<sup>Y</sup> ist unabhängig voneinander substituiert durch R<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> T-(Ring D) ist;

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

T eine Valenzbindung oder eine C<sub>1,4</sub>-Alkyliden-Kette ist, wobei wenn Q -CH(R<sup>6</sup>)- ist, dann ist eine Methylen-einheit der C<sub>1,4</sub>-Alkyliden-Kette gegebenenfalls ersetzt durch -O-, -S-, -N(R<sup>4</sup>)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -OC(O)NH- oder -NHCO<sub>2</sub>-;

Z eine C<sub>1,4</sub>-Alkyliden-Kette ist;

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

R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus -R-, -T-W-R<sup>6</sup>, oder R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen kondensierten, 5–8-gliedrigen, ungesättigten oder teilweise ungesättigten Ring mit 0–3 Ringheteroatomen ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander substituiert ist durch Halo, Oxo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>7</sup> oder -V-R<sup>6</sup>, und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch R<sup>2</sup> und R<sup>2</sup> ist unabhängig voneinander substituiert durch R<sup>4</sup>;

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

jedes R unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten Gruppe ausgewählt aus C<sub>1,6</sub>-Aliphath, C<sub>8,10</sub>-Aryl, einem Heteroarylring mit 5–10 Ringatomen oder einem Heterocyclylring mit 5–10 Ringatomen;

jedes R<sup>4</sup> unabhängig voneinander ausgewählt ist aus -R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1,6</sub>-Aliphath), -CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> oder -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>,

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

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

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

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

jedes R<sup>6</sup> unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer C<sub>1,4</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>6</sup> auf dem gleichen Kohlenstoffatom sind zusammengenommen, um einen 3–6-gliedrigen carbocyclischen Ring zu bilden;

jedes R<sup>7</sup> unabhängig voneinander ausgewählt ist aus Wasserstoff oder einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1,6</sub> aliphatischen Gruppe, oder zwei R<sup>7</sup> auf dem gleichen Stickstoffatom sind mit dem Stickstoffatom zusammengenommen, um einen 5–8-gliedrigen Heterocyclyl- oder Heteroarylring zu bilden; und

R<sup>8</sup> ausgewählt ist aus -R, Halo, -OR-, -C(=O)R-, -CO<sub>2</sub>R-, -COCOR-, -NO<sub>2</sub>-, -CN, -S(O)R-, -SO<sub>2</sub>R-, -SR-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -OC(=O)R-, -N(R<sup>4</sup>)COR-, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub> (gegebenenfalls substituiertes C<sub>1,6</sub>-Aliphath),

$-N(R^4)N(R^4)_2$ ,  $-C=NN(R^4)_2$ ,  $-C=N-OR$ ,  $-N(R^4)CON(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$  oder  $-OC(=O)N(R^4)_2$ , und wobei Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Carbocyclyl- und Alkyliden-Ketten-Gruppen gegebenenfalls substituiert sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Q aus -S-, -O- oder -NH- ausgewählt ist, und die Verbindung weist ein oder mehrere Merkmale auf, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^X$  ist Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido oder eine  $C_{1-4}$  aliphatischen Gruppe, und  $R^Y$  ist T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist -R,  $-N(R^4)_2$  oder -OR, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6-gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  ist unabhängig voneinander substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneinheit ist;
- (c) Ring D ist ein 5–7-gliedriger monocyclischer oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring; und
- (d)  $R^2$  ist -R oder -T-W- $R^6$ , und  $R^2$  ist Wasserstoff, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind zusammengenommen, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei:

- (a)  $R^X$  Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe ist, und  $R^Y$  ist T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist -R,  $-N(R^4)_2$  oder -OR, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6-gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  ist unabhängig voneinander substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung oder eine Methyleneinheit ist;
- (c) Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring ist; und
- (d)  $R^2$  -R oder -T-W- $R^6$  ist, und  $R^2$  ist Wasserstoff, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind zusammengenommen, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden.

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

- (a)  $R^Y$  ist T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist ausgewählt aus -R, -OR oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphat oder 5–6-gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino- oder Imidazo-Ring zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  ist unabhängig voneinander substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger monocyclischer oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring;
- (c)  $R^2$  ist -R, und  $R^2$  ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphat, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus -R, -Halo, -OR oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphat oder 5–6-gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder  $-N(R^4)$ -.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei:

- (a)  $R^Y$  T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist ausgewählt aus -R, -OR oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphat oder 5–6-gliedrigem Heterocyclyl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino- oder Imidazo-Ring zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  ist unabhängig voneinander substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger monocyclischer oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring;
- (c)  $R^2$  -R ist, und  $R^2$  ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphat, Phenyl, einem

5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring; und  
(d)  $R^3$  ausgewählt ist aus -R, -Halo, -OR oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphath oder 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder  $-N(R^4)-$ .

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

- (a)  $R^7$  ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido, und  $R^Y$  ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, T-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertem Phenyl oder Methoxymethyl, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino- oder Cyclohexo-Ring zu bilden, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert ist mit -Halo, -R, -OR, -COR,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ , -CN,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$  oder  $-SO_2N(R^4)_2$ , wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist;
- (b)  $R^1$  ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger Aryl- oder Heteroarylring gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen ausgewählt aus -Halo, -CN,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituiertem  $C_{1-6}$ -Aliphath, -OR,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ;
- (c)  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl oder einer  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe, und  $R^2$  ist Wasserstoff; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus -R, -OR oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphath, 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder -NH-; und
- (e) Ring D ist substituiert durch bis zu drei Substituenten ausgewählt aus -Halo, -CN,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe, -OR,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphath, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Q  $-C(R^6)_2-$ , 1,2-Cyclopropandiyl, 1,2-Cyclobutandiyl oder 1,3-Cyclobutandiyl ist, und die Verbindung weist ein oder mehrere Merkmale auf, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^X$  ist Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe, und  $R^Y$  ist T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist -R,  $-N(R^4)_2$  oder -OR, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6-gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  ist unabhängig voneinander substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist T-(Ring D), wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylenheit ist, und wobei die Methylenheit gegebenenfalls ersetzt ist durch -O-, -NH- oder -S-;
- (c) Ring D ist ein 5–7-gliedriger monocyclischer oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring; und
- (d)  $R^2$  ist -R oder -T-W- $R^6$ , und  $R^2$  ist Wasserstoff, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind zusammengenommen, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei:

- (a)  $R^X$  Wasserstoff, Alkyl- oder Dialkylamino, Acetamido oder eine  $C_{1-4}$  aliphatische Gruppe ist, und  $R^Y$  ist T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist -R,  $-N(R^4)_2$  oder -OR, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen kondensierten, ungesättigten oder teilweise ungesättigten, 5–6-gliedrigen Ring mit 0–2 Heteroatomen ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo, T- $R^3$  oder L-Z- $R^3$ , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  ist unabhängig voneinander substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung oder eine Methylenheit ist, und wobei die Methylenheit gegebenenfalls ersetzt ist durch -O-, -NH- oder -S-;
- (c) Ring D ein 5–7-gliedriger monocyclischer oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring ist; und
- (d)  $R^2$  -R oder -T-W- $R^6$  ist, und  $R^2$  ist Wasserstoff, oder  $R^2$  und  $R^2$  sind zusammengenommen, um einen gegebenenfalls substituierten Benzoring zu bilden.

9. Verbindung nach Anspruch 7, wobei Q  $-C(R^6)_2-$  oder 1,2-Cyclopropandiyl ist, und die Verbindung weist ein oder mehrere Merkmale auf, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^Y$  ist  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$  oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphatisch oder 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino- oder Imidazo-Ring zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  ist unabhängig voneinander substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -Ring D, wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger monocyclischer oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring;
- (c)  $R^2$  ist  $-R$ , und  $R^2$  ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphatisch, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$  oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphatisch oder 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-N(R^4)-$ .

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei:

- (a)  $R^Y$   $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$  ist, wobei T eine Valenzbindung oder ein Methylen ist, und  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$  oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphatisch oder 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Cyclopento-, Cyclohexo-, Cyclohepto-, Thieno-, Piperidino- oder Imidazo-Ring zu bilden, wobei jeder substituierbare Ringkohlenstoff des kondensierten Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  unabhängig voneinander substituiert ist durch Oxo,  $T-R^3$  oder  $L-Z-R^3$ , und jeder substituierbare Ringstickstoff des Ringes gebildet durch  $R^X$  und  $R^Y$  ist unabhängig voneinander substituiert durch  $R^4$ ;
- (b)  $R^1$   $T$ -Ring D ist, wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger monocyclischer oder ein 8–10-gliedriger bicyclischer Aryl- oder Heteroarylring;
- (c)  $R^2$   $-R$  ist, und  $R^2$  ist Wasserstoff, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphatisch, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-Halo$ ,  $-OR$  oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphatisch oder 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-N(R^4)-$ .

11. Verbindung nach Anspruch 9, wobei Q  $-CH_2-$  ist, und die Verbindung weist ein oder mehrere Merkmale auf, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

- (a)  $R^X$  ist Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido, und  $R^Y$  ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, T-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertem Phenyl oder Methoxymethyl, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwischenatomen zusammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino- oder Cyclohexo-Ring zu bilden, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert ist mit  $-Halo$ ,  $-R$ ,  $-OR$ ,  $-COR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CON(R^4)_2$ ,  $-CN$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ ,  $-O(CH_2)_{2-4}-R$ ,  $-NO_2-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4COR$ ,  $-NR^4SO_2R$  oder  $-SO_2N(R^4)_2$ , wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte  $C_{1-6}$  aliphatische Gruppe ist;
- (b)  $R^1$  ist  $T$ -Ring D, wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger Aryl- oder Heteroarylring gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen ausgewählt aus  $-Halo$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , gegebenenfalls substituiertem  $C_{1-6}$ -Aliphatisch,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ;
- (c)  $R^2$  ist Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl oder einer  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe, und  $R^2$  ist Wasserstoff; und
- (d)  $R^3$  ist ausgewählt aus  $-R$ ,  $-OR$  oder  $-N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphatisch, 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist  $-O-$ ,  $-S-$  oder  $-NH-$ ; und
- (e) Ring D ist substituiert durch bis zu drei Substituenten ausgewählt aus  $-Halo$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^4)_2$ , einer gegebenenfalls substituierten  $C_{1-6}$  aliphatischen Gruppe,  $-OR$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CONH(R^4)$ ,  $-N(R^4)COR$ ,  $-N(R^4)CO_2R$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2R$ ,  $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  oder  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Aliphatisch, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring.

12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei:

- (a)  $R^X$  Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Isopropyl, Methylamino oder Acetamido ist, und  $R^Y$  ist ausgewählt aus 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Isopropyl, T-Butyl, Alkoxyalkylamino, Alkoxyalkyl, Alkyl- oder Dialkylamino, Alkyl- oder Dialkylaminoalkoxy, Acetamido, gegebenenfalls substituiertem Phenyl oder Methoxymethyl, oder  $R^X$  und  $R^Y$  sind mit ihren Zwi-



schenatomen zusammengenommen, um einen Benzo-, Pyrido-, Piperidino- oder Cyclohexo-Ring zu bilden, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert ist mit -Halo, -R, -OR, -COR, -CO<sub>2</sub>R, -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R, -NO<sub>2</sub>-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>COR, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R oder -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, wobei R Wasserstoff oder eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1-6</sub> aliphatische Gruppe ist;

(b) R<sup>1</sup> T-(Ring D) ist, wobei T eine Valenzbindung ist, und Ring D ist ein 5–6-gliedriger Aryl- oder Heteroarylring gegebenenfalls substituiert mit einer oder zwei Gruppen ausgewählt aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, gegebenenfalls substituiertem C<sub>1-6</sub>-Aliphat, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

(c) R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Gruppe ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl oder einer C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe ist, und R<sup>2</sup> ist Wasserstoff; und

(d) R<sup>3</sup> ausgewählt ist aus -R, -OR oder -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Aliphat, 5–6-gliedrigem Heterocycl, Phenyl oder 5–6-gliedrigem Heteroaryl, und L ist -O-, -S- oder -NH-; und

(e) Ring D substituiert ist durch bis zu drei Substituenten ausgewählt aus -Halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, einer gegebenenfalls substituierten C<sub>1-6</sub> aliphatischen Gruppe, -OR, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -CONH(R<sup>4</sup>), -N(R<sup>4</sup>)COR, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> oder -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, wobei R ausgewählt ist aus Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Aliphat, Phenyl, einem 5–6-gliedrigen Heteroarylring oder einem 5–6-gliedrigen heterocyclischen Ring.

13. Zusammensetzung, welche eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1–12 sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger aufweist.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, welche ferner einen weiteren therapeutischen Wirkstoff enthält.

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

16. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14 zur Verwendung beim Unterbinden der Aurora-2-Aktivität bei einem Patienten.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14 zur Verwendung bei der Behandlung einer Aurora-2-medierten Erkrankung.

18. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 17, wobei die Erkrankung ausgewählt ist aus Kolon-, Brust-, Magen- oder Eierstockkrebs.

19. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 18, wobei das Verfahren ferner einen weiteren therapeutischen Wirkstoff aufweist.

20. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 19, wobei der weitere therapeutische Wirkstoff ein chemotherapeutischer Wirkstoff ist.

21. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14 zur Verwendung beim Unterbinden der GSK-3-Aktivität bei einem Patienten.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14 zur Verwendung bei der Behandlung einer GSK-3-medierten Erkrankung.

23. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 22, wobei die GSK-3-medierte Erkrankung ausgewählt ist aus Diabetes, Alzheimer, Huntington-Chorea, dem Parkinson-Syndrom, AIDS-assoziiertes Demenz, amyotropher Lateralsklerose (ALS), multipler Sklerose (MS), Schizophrenie, Kardiomyozyt-Hypertrophie, Reperfusion/Ischämie oder Kahlköpfigkeit.

24. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14 zur Verwendung bei der Verbesserung der Glykogensynthese oder der Verringerung der Blutglukosespiegel bei einem Patienten.

25. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14 zur Verwendung bei der Unterbindung der Erzeugung des hyperphosphorylierten Tau-Proteins bei einem Patienten.

26. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14 zur Verwendung bei der Unterbindung der Phosphory-

lierung von  $\beta$ -Catenin bei einem Patienten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen