

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-517927

(P2004-517927A)

(43) 公表日 平成16年6月17日(2004.6.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 403/12	C O 7 D 403/12	4 C O 6 3
A61K 31/501	A 6 1 K 31/501	4 C O 8 4
A61K 31/506	A 6 1 K 31/506	4 C O 8 6
A61K 31/517	A 6 1 K 31/517	
A61K 31/53	A 6 1 K 31/53	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 137 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-559414 (P2002-559414)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成13年12月20日 (2001.12.20)		バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年6月20日 (2003.6.20)		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/049594		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2 139-4242, ケンブリッジ, ウ ェーバリー ストリート 130
(87) 国際公開番号	W02002/059112		130 Waverly Street, Cambridge, Massachu setts O2139-4242, U . S. A.
(87) 国際公開日	平成14年8月1日 (2002.8.1)		
(31) 優先権主張番号	60/257, 887	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成12年12月21日 (2000.12.21)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/286, 949		
(32) 優先日	平成13年4月27日 (2001.4.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
			最終頁に続く

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

(57) 【要約】

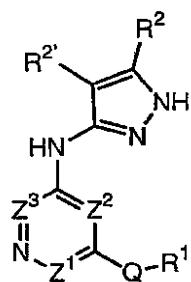
本発明は、式 I I I の新規ピラゾール化合物を記載し：ここで、Z¹、Z²、および Z³ は明細書中に記載されており；Q は、-S-、-O-、-N(R⁴)-、または -CH(R⁶)- であり；R¹ は、T-環 D であり、ここで、環 D は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルから選択される 5 ~ 7 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式であり；そして R² および R^{2'} は明細書中に記載された通りである。この化合物は、癌、糖尿病、およびアルツハイマー病のような疾患を処置するための、プロテインキナーゼインヒビター（特に、Aurora-2 および GSK-3 のインヒビター）として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I の化合物：

【化 1 A】



III

10

または薬学的に受容可能なその誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで：

Z^1 は、窒素または CR^8 であり、 Z^2 は、窒素または CH であり、そして Z^3 は、窒素または CR^x であり、ただし、 Z^1 および Z^3 の 1 つは、窒素であり；

R^x は、 $T-R^3$ または $L-Z-R^3$ であり；

Q は、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-CH(R^6)-$ から選択され；

R^1 は、 $T-$ (環 D) であり；

20

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルより選択される 5 ~ 7 員の単環式環であるか、もしくは 8 ~ 10 員の二環式環であり、該ヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄より選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の置換可能な環炭素の各々は独立して、オキソ、 $T-R^5$ もしくは $V-Z-R^5$ によって置換されており、そして環 D の置換可能な環窒素の各々は独立して $-R^4$ によって置換されており；

T は、原子価結合または C_{1-4} アルキリデン鎖であり、ここで、 Q が $-CH(R^6)-$ である場合、該 C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-OC(O)NH-$ もしくは $-NHCO_2-$ によって置換されており；

30

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

40

R^2 および $R^{2'}$ は独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ より選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在元素と一緒に、窒素、酸素または硫黄より選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する、5 ~ 8 員の、不飽和もしくは部分的に不飽和な縮合環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成された該縮合環の置換可能な環炭素の各々は独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成された該縮合環の置換可能な環窒素の各々は独立して、 R^4 によって置換されており；

R^3 は、 $-R$ 、ハロ、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)CO$

50

R、 $-N(R^7)CO_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ または $-OC(=O)N(R^7)_2$ より選択され；

各 R は独立して、水素、あるいは、必要に応じて、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される置換基より選択され；

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

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

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

W は、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CO-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)_2=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 、または $-CON(R^6)-$ であり；

各 R^6 は独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基より選択されるか、あるいは、同一の窒素原子上の 2 つの R^6 基が該窒素原子と一緒にあって、5 ~ 6 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

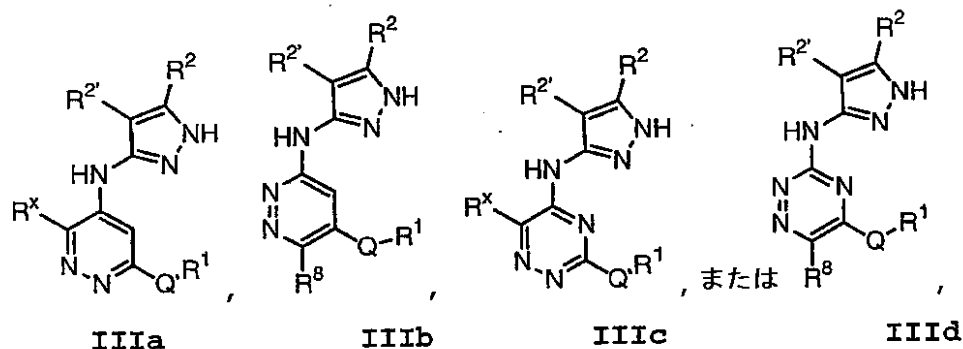
各 R^7 は独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基より選択されるか、あるいは、同一の窒素原子上の 2 つの R^7 基が該窒素原子と一緒にあって、5 ~ 8 員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

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

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、Q が $-N(R^4)-$ 、 $-S-$ 、または $-CH(R^6)-$ であり、そして該化合物が、以下の式 I I I a、I I I b、I I I c、または I I I d の化合物：

【化 1 B】



10

または薬学的に受容可能なその誘導体もしくはプロドラッグである、化合物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、該化合物が、以下からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物：

(a) R^x が、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であること；

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

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

(d) R^2 が、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、かつ $R^{2'}$ が水素であるか、または R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること。

20

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物であって、ここで：

(a) R^x が、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、または C_{1-4} 脂肪族基であり；

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

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

(d) R^2 が、 $-R$ または $-T-W-R^6$ であり、かつ $R^{2'}$ が水素であるか、または R^2 および $R^{2'}$ が一緒になって必要に応じて置換されたベンゾ環を形成する、化合物。

30

【請求項 5】

請求項 3 に記載の化合物であって、該化合物が、以下からなる群より選択される 1 つ以上の特徴を有する、化合物：

(a) R^1 が、 T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして Q が、 $-S$ - または $-NH-$ であること；

(b) 環 D が、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；および

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

40

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物であって：

(a) R^1 が、 T - (環 D) であり、ここで T は、原子価結合であり、そして Q が、 $-S$ - または $-NH-$ であり；

(b) 環 D が、5 ~ 6 員の単環式または 8 ~ 10 員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であり；そして

(c) R^2 が $-R$ であり、 $R^{2'}$ が水素であり、ここで R は、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フ

50

エニル、5～6員のヘテロアリール環、または5～6員の複素環式環から選択される、化合物。

【請求項7】

請求項5に記載の化合物であって、該化合物が、以下からなる群より選択される1つ以上の特徴を有する、化合物：

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

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

(c) R^2 が、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} 脂肪族であること。

【請求項8】

請求項7に記載の化合物であって：

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

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

(c) R^2 が、水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} 脂肪族である、化合物。

【請求項9】

以下からなる群より選択される、化合物：

N^5 - (1H - インダゾール - 6 - イル) - N^3 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - [1, 2, 4]トリアジン - 3, 5 - ジアミン；

$N\{4 - [3 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - [1, 2, 4]トリアジン - 5 - イルスルファニル] - フェニル\} - アセトアミド；$

[5 - (3 - メトキシ - ベンジル) - [1, 2, 4]トリアジン - 3 - イル] - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン；

N^3 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^5 - ピリジン - 3 - イルメチル - [1, 2, 4]トリアジン - 3, 5 - ジアミン；

[5 - (ベンゾチアゾール - 6 - イルスルファニル) - [1, 2, 4]トリアジン - 3 - イル] - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン；

{4 - [3 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - [1, 2, 4]トリアジン - 5 - イルオキシ] - フェニル} - アセトニトリル；

$N - \{4 - [3 - (1H - インダゾール - 3 - イルアミノ) - [1, 2, 4]トリアジン - 5 - イルアミノ] - フェニル\} - メタンスルフォンアミド；$

(1H - インダゾール - 3 - イル) - [5 - (チオフェン - 2 - イルメチルスルファニル) - [1, 2, 4]トリアジン - 3 - イル] - アミン；

N^5 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N^3 - ピリジン - 3 - イルメチル - [1, 2, 4]トリアジン - 3, 5 - ジアミン；

[3 - (ベンゾチアゾール - 6 - イルスルファニル) - [1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル] - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン；

{4 - [5 - (5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - [1, 2, 4]トリ

アジン - 3 - イルオキシ] - フェニル} - アセトニトリル ;
 N^5 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^3 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジアミン ;
 N - { 4 - [5 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 - イルスルファニル] - フェニル } - アセトアミド ;
 N^5 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - N^3 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - [1 , 2 , 4] トリアジン - 3 , 5 - ジアミン ;
 (1 H - インダゾール - 3 - イル) - [3 - (3 - メトキシ - フェニルスルファニル) - [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル] - アミン ;
 N^5 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - N^3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリダジン - 3 , 5 - ジアミン ;
 N - { 4 - [6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 4 - イルスルファニル] - フェニル } - アセトアミド ;
 [5 - (3 - メトキシ - ベンジル) - ピリダジン - 3 - イル] - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;
 N^3 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^5 - ピリジン - 3 - イルメチル - ピリダジン - 3 , 5 - ジアミン ;
 [5 - (ベンゾチアゾール - 6 - イルスルファニル) - ピリダジン - 3 - イル] - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;
 { 4 - [6 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アセトニトリル ;
 N - { 4 - [6 - (1 H - インダゾール - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 4 - イルアミノ] - フェニル } - メタンスルホンアミド ;
 (1 H - インダゾール - 3 - イル) - [5 - (チオフェン - 2 - イルメチルスルファニル) - ピリダジン - 3 - イル] - アミン ;
 N^5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^3 - ピリジン - 3 - イルメチル - ピリダジン - 3 , 5 - ジアミン ;
 [6 - (ベンゾチアゾール - 6 - イルスルファニル) - ピリダジン - 4 - イル] - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;
 { 4 - [5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イルオキシ] - フェニル } - アセトニトリル ;
 N^5 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N^3 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - ピリダジン - 3 , 5 - ジアミン ;
 N - { 4 - [5 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - イルスルファニル] - フェニル } - アセトアミド ;
 N^5 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - N^3 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - ピリダジン - 3 , 5 - ジアミン ; および
 (1 H - インダゾール - 3 - イル) - [6 - (3 - メトキシ - フェニルスルファニル) - ピリダジン - 4 - イル] - アミン。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、組成物。

【請求項 11】

さらなる治療剤をさらに含有する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

生物学的サンプル中の Aurora - 2 活性または GSK - 3 活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 13】

患者において Aurora - 2 活性を阻害する方法であって、請求項 10 に記載の組成物

40

50

を該患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 14】

患者において Aurora - 2 活性を阻害する方法であって、請求項 11 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 15】

Aurora - 2 媒介性の疾患を処置する方法であって、該方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の請求項 10 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 16】

前記疾患が、結腸癌、乳癌、胃癌または卵巣癌から選択される、請求項 15 に記載の方法 10

【請求項 17】

さらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記さらなる治療剤が、化学療法剤である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

患者において GSK - 3 活性を阻害する方法であって、請求項 10 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 20】

患者において GSK - 3 活性を阻害する方法であって、請求項 11 に記載の組成物を該患者に投与する工程を包含する、方法。 20

【請求項 21】

GSK - 3 媒介性の疾患を処置する方法であって、該方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の請求項 10 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 22】

前記 GSK - 3 媒介性の疾患が、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (AML)、多発性硬化症 (MS)、精神分裂病、心肥大、再灌流 / 虚血または禿頭症から選択される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 GSK - 3 媒介性の疾患が、糖尿病である、請求項 22 に記載の方法。 30

【請求項 24】

グリコゲン合成の増大またはグルコースの血中レベルの低下を必要とする患者において、グリコゲン合成を増大させるかまたはグルコースの血中レベルを低下させる方法であって、該方法は、該患者に、治療有効量の請求項 10 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 25】

患者において、過リン酸化 Tau タンパク質の産生を阻害する方法であって、該方法は、それを必要とする該患者に治療有効量の請求項 10 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。 40

【請求項 26】

- カテニンのリン酸化を阻害する方法であって、該方法は、それを必要とする患者に治療有効量の請求項 10 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の参照)

本出願は、2000年12月21日に出願された米国仮特許出願 60 / 257 , 887 および 2001年4月27日に出願された米国仮特許出願 60 / 286 , 949 に対して優先権を主張し、その内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、医化学の分野に属し、プロテインキナーゼインヒビターである化合物、このような化合物を含む組成物、および使用のための方法に関する。より詳細には、本発明は、Aurora-2プロテインキナーゼのインヒビターである化合物に関する。本発明はまた、プロテインキナーゼ、特にAurora-2に関する疾患(例えば、癌)の処置の方法に関する。

【0003】

(発明の背景)

新規治療剤の研究は、標的疾患に関連する酵素の構造および他の生体分子の優れた理解により、近年大いに助けられている。広範囲な研究の対象となっている1つの重要な酵素のクラスは、プロテインキナーゼである。

10

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらのプロテインキナーゼは、ヌクレオチド三リン酸からシグナル伝達経路において必要とされるタンパク質受容器へのリン酸基転移を引き起こすことにより、細胞内シグナル伝達の仲介を行う。そこには多くのキナーゼおよび経路が存在し、それらを介して、細胞外および他の刺激が細胞内部で生じる種々の細胞性応答を引き起こす。このような刺激の例としては、環境上のストレスシグナルおよび化学的ストレスシグナル(例えば、浸透圧性ショック、熱ショック、紫外線、細菌内毒素、 H_2O_2)、サイトカイン(例えば、インターロイキン-1(IL-1)および腫瘍壊死因子(TNF-))、ならびに増殖因子(例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)および線維芽細胞増殖因子(FGF))が挙げられる。細胞外刺激は、細胞増殖、細胞移動、細胞分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋収縮、糖代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調節に関連する1つ以上の細胞性応答に影響し得る。

20

【0005】

多数の疾患が、プロテインキナーゼが媒介する事象によって引き起こされる異常な細胞性応答に関連する。これらの疾患としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経学的疾患および神経変性疾患、癌、心疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、またはホルモン関連疾患を含む。従って、治療剤として有効なプロテインキナーゼインヒビターを見出すために、医科学における相当な努力がある。

30

【0006】

Aurora-2は、ヒトの癌(例えば、結腸癌、乳癌、および他の固形腫瘍)に関与する、セリン/トレオニンプロテインキナーゼである。このキナーゼは、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化事象に関係していると考えられる。具体的には、Aurora-2は、有糸分裂中の染色体の正確な分離の制御において役割を担い得る。細胞周期の誤調節は、細胞性増殖および他の異常を引き起こし得る。ヒト結腸癌において、aurora-2タンパク質は過剰発現することが見出されている。Bischoffら、EMBO J., 1998, 17, 3052-3065; Schumacherら、J. Cell Biol., 1998, 143, 1635-1646; Kimuraら、J. Biol. Chem., 1997, 272, 13766-13771参照のこと。

40

【0007】

グリコゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)は、およびアイソフォームからなる、セリン/トレオニンプロテインキナーゼであり、これらのアイソフォームはそれぞれ別個の遺伝子によってコードされる。[Coghlanら、Chemistry & Biology, 7, 793-803(2000); KimおよびKimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 10, 508-514(2000)]。GSK-3は、糖尿病、アルツハイマー病、CNS障害(例えば、躁鬱性障害、および神経変性疾患、ならびに心筋細胞(cardiomyocyte)肥大)を含む種々の疾患に関連している[WO 99/65897; WO 00/38675; およびHaqら、J. Cell Biol. (2000) 151, 117]。これらの疾患は、GSK-

50

3が役割を担っている、特定の細胞シグナル伝達経路の異常な作用によって引き起こされ得るか、またはその作用をもたらす得る。GSK-3は、多数の調節タンパク質をリン酸化し、そしてその活性を調節することが見出されている。これらのタンパク質は、グリコゲンシンターゼを含む。このグリコゲンシンターゼは、グリコゲン合成に必要な律速酵素、微小管関連タンパク質 Tau、遺伝子転写因子 - カテニン、転写開始因子 e1F2B、ならびにATPシトレートリアーゼ、アキシン(axin)、熱ショック因子-1、c-Jun、c-Myc、c-Myb、CREB、およびCEPBである。これらの多種多様なタンパク質の標的は、細胞の代謝、増殖、分化、および発達の多くの局面においてGSK-3に關与する。

【0008】

II型糖尿病の処置に關連した、GSK-3媒介経路において、インスリンが誘導されるシグナル伝達は、細胞のグルコース取り込みおよびグリコゲン合成に導く。この経路に沿って、GSK-3は、インスリンを誘導するシグナルの負の調節因子である。通常、インスリンの存在は、GSK-3が媒介するグリコゲンシンターゼのリン酸化および失活の阻害を引き起こす。GSK-3の阻害は、増加したグリコゲン合成およびグルコース取り込みを引き起こす[Kleinら、PNAS, 93, 8455-9(1996); Crossら、Biochem. J., 303, 21-26(1994); Cohen, Biochem. Soc. Trans., 21, 555-567(1993); Massillioら、Biochem. J. 299, 123-128(1994)]。しかし、インスリン応答が損なわれた糖尿病患者において、相対的に高レベルのインスリンの存在にもかかわらず、グリコゲン合成およびグルコース取り込みを増加し得ない。これは、急性且つ長期の作用による異常に高いグルコースの血中レベルを引き起こし、最終的に心疾患、腎不全、および失明を生じ得る。このような患者では、正常なインスリンに誘導されるGSK-3の阻害が起こり得ない。II型糖尿病を有する患者において、GSK-3が過剰発現されることもまた報告されている[WO 00/38675]。従って、治療上のGSK-3インヒビターは、インスリンに対する損なわれた応答に罹患している糖尿病患者の処置に有用であるかもしれない。

【0009】

GSK-3活性はまた、アルツハイマー病にも關連している。この疾患は、周知の - アミロイドペプチドおよび細胞内神経原線維変化の形成により特徴付けられる。この神経原線維変化は、過リン酸化Tauタンパク質を含み、ここでTauが異常な部位でリン酸化される。GSK-3は、細胞および動物モデルにおいてこれらの異常な部位のリン酸化を示している。さらに、GSK-3の阻害は、細胞内でのTauの過リン酸化の防止を示す[Lovestoneら、Current Biology 4, 1077-86(1994); Brownleesら、Neuroreport 8, 3251-55(1997)]。従って、GSK-3活性は、神経原線維変化の形成およびアルツハイマー病の悪化を促進し得ると考えられる。

【0010】

GSK-3の別の基質は、GSK-3によるリン酸化の後に分解される、 - カテニンである。低下した - カテニンのレベルが分裂病患者において報告されており、そしてまた、神経細胞死の増加に關連する他の疾患にも關連している[Zhongら、Nature, 395, 698-702(1998); Takashimaら、PNAS, 90, 7789-93(1993); Peiら、J. Neuropathol. Exp., 56, 70-78(1997)]。

【0011】

このGSK-3の生物学的重要性の結果として、治療上効果的なGSK-3インヒビターに現在の関心がある。GSK-3を阻害する低分子が最近報告されている。[WO 99/65897(Chiron)およびWO 00/38675(SmithKline Beecham)]。

【0012】

10

20

30

40

50

異常な GSK-3 活性に関連する多くの上述の疾患について、他のプロテインキナーゼがまた、同じ疾患を処置するために標的化されている。しかし、種々のプロテインキナーゼは、しばしば異なる生物学的経路を介して作用する。例えば、ある種のキナゾリン誘導体は、最近、p38 キナーゼのインヒビターとして報告されている (Scios に対する WO 00/12497)。この化合物は、増強された p38 - 活性および/または増強された TGF - 活性によって特徴付けられる状態の処置に有用であると報告されている。p38 が、糖尿病を含む多種多様の疾患に関与している一方、p38 キナーゼは、グリコゲン合成およびグルコース取り込みを調節するインスリンシグナル伝達経路の成分であるとは報告されていない。従って、GSK-3 とは異なり、p38 阻害がグリコゲン合成および/またはグルコース取り込みを増強するとは考えられない。

10

【0013】

ヒト糖尿病を処置するための新しい治療剤を見出すことが、引き続き必要である。このプロテインキナーゼ Aurora-2 および GSK-3 は、それぞれ癌および糖尿病におけるそれらの重要な役割に帰因して、新たな治療の発見のための特に魅力的な標的である。

【0014】

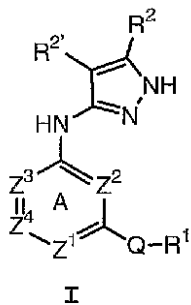
(発明の説明)

現在、本発明の化合物およびそれらの薬学的組成物が、プロテインキナーゼインヒビターとして、特に Aurora-2 のインヒビターとして有効であることが見出されている。これらの化合物は以下：

【0015】

20

【化2】



30

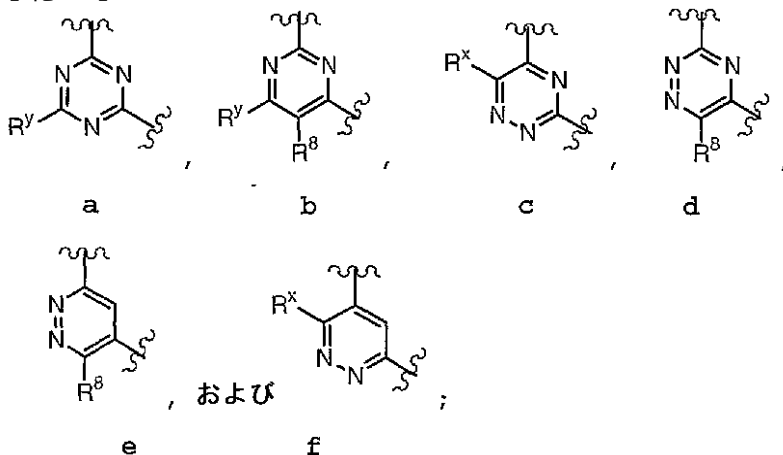
の一般式 I を有するか、または薬学的に受容可能なそれらの誘導体またはプロドラッグを有し、ここで：

Z¹ ~ Z⁴ は、以下に記載される通りであり；

環 A は、以下からなる群より選択され；

【0016】

【化3】



40

R^x は、T - R³ または L - Z - R³ であり；

50

R^y は、 $Z - R^3$ または、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 個の還元子を有するヘテロアリール環、または 5 ~ 10 個の還元子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であるか、または R^y および R^8 は一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、縮合し、必要に応じて置換された 5 ~ 7 員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し；

Q は、 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-CH(R^6)-$ から選択され；

R^1 は、T - (環 D) であり；

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

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

Z は、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

R^2 および $R^{2'}$ は、独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ から選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在する原子と一緒に、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有し、縮合し、5 ~ 8 員の、不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記縮合された環の各置換可能な環炭素は、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ 、または $-V-R^6$ によって独立して置換され、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成される上記環の各置換可能な環窒素は、 R^4 によって独立して置換され；

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

$R^{3'}$ は、 $-八口$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 、あるいは、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択された、必要に応じて置換された基から選択

10

20

30

40

50

され；

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

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

各 R⁵ は、独立して、- R、ハロ、- OR、- C(=O)R、- CO₂R、- COCOR、- NO₂、- CN、- S(O)R、- SO₂R、- SR、- N(R⁴)₂、- CON(R⁴)₂、- SO₂N(R⁴)₂、- OC(=O)R、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族)、- N(R⁴)N(R⁴)₂、- C=NN(R⁴)₂、- C=N-OR、- N(R⁴)CON(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、または - OC(=O)N(R⁴)₂ から選択され；

V は、- O -、- S -、- SO -、- SO₂ -、- N(R⁶)SO₂ -、- SO₂N(R⁶) -、- N(R⁶) -、- CO -、- CO₂ -、- N(R⁶)CO -、- N(R⁶)C(O)O -、- N(R⁶)CON(R⁶) -、- N(R⁶)SO₂N(R⁶) -、- N(R⁶)N(R⁶) -、- C(O)N(R⁶) -、- OC(O)N(R⁶) -、- C(R⁶)₂O -、- C(R⁶)₂S -、- C(R⁶)₂SO -、- C(R⁶)₂SO₂ -、- C(R⁶)₂SO₂N(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(R⁶)C(O) -、- C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O -、- C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶) -、または - C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶) - であり；

W は、- C(R⁶)₂O -、- C(R⁶)₂S -、- C(R⁶)₂SO -、- C(R⁶)₂SO₂ -、- C(R⁶)₂SO₂N(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(R⁶) -、- CO -、- CO₂ -、- C(R⁶)OC(O) -、- C(R⁶)OC(O)N(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(R⁶)CO -、- C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O -、- C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶) -、- C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶) -、または - CON(R⁶) - であり；

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

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

R⁸ は、- R、ハロ、- OR、- C(=O)R、- CO₂R、- COCOR、- NO₂、- CN、- S(O)R、- SO₂R、- SR、- N(R⁴)₂、- CON(R⁴)₂、- SO₂N(R⁴)₂、- OC(=O)R、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換された C₁ - 6 脂肪族)、- N(R⁴)N(R⁴)₂、- C=NN(R⁴)₂、- C=N-OR、- N(R⁴)CON(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、もしくは - OC(=O)N(R⁴)₂ から選択される。

【0017】

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

【0018】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」とは、直鎖、分枝鎖または環式の C₁ - C₁₂ 炭化水素を意味し、これは、完全に飽和であるか、または芳香族ではないが不飽和の

10

20

30

40

50

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

10

【0019】

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

【0020】

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

20

【0021】

本明細書中で使用される場合、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」は、3～14員を有する脂肪族環系を意味する。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、飽和であろうと、部分的に不飽和であろうと、必要に応じて置換される環をいう。用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」はまた、1種以上の芳香族環または非芳香族環に縮合される脂肪族環（例えば、デカヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチル）を含み、ラジカルまたは付着の地点は、脂肪族環上である。

30

【0022】

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

40

【0023】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」として、5～14員、好ましくは5～10員を有する非芳香族環系が挙げられ、ここで、1個以上の環炭素、好ましくは1～4個は各々、ヘテロ原子（例えば、N、O、またはS）によって置換される。複素環式環の例として、3-1H-ベンズイミダゾール-2-ワン、(1-置換)-2-オキソ-ベンズイミダゾール-3-イル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、[1,3]-ジオキサニル、[1,3]-ジチオラ

50

ニル、[1, 3] - ジオキサニル、2 - テトラヒドロチオフェニル、3 - テトラヒドロチオフェニル、2 - モルホリニル、3 - モルホリニル、4 - モルホリニル、2 - チオモルホリニル、3 - チオモルホリニル、4 - チオモルホリニル、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、4 - チアゾリジニル、ジアゾロニル、N - 置換ジアゾロニル、1 - フタルイミジニル、ベンゾオキサニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾピペリジニル、ベンゾオキサニル、ベンゾチオラニル、およびベンゾチアニルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」の範囲にはまた、非芳香族ヘテロ原子含有環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に縮合される基（例えば、インドリニル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニル）が含まれ、ここで、ラジカルまたは付着の地点は、非芳香族ヘテロ原子含有環上である。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」はまた、飽和であろうと部分的に不飽和であろうと、必要に応じて置換される環をいう。

10

【 0 0 2 4 】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるような大きな部分の一部として使用される、用語「ヘテロアリール」は、5 ~ 14員を有する複素芳香族環基をいう。ヘテロアリール環の例として、2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、2 - オキサジアゾリル、5 - オキサジアゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、5 - ピリミジル、3 - ピリダジニル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、5 - テトラゾリル、2 - トリアゾリル、5 - トリアゾリル、2 - チエニル、3 - チエニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、イソインドリル、アクリジニル、またはベンゾイソキサゾリルが挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロアリール」の範囲にはまた、複素芳香族環が1個以上の芳香族環または非芳香族環に縮合される基が含まれ、ここで、ラジカルまたは付着の地点は、複素芳香族環上である。例として、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド [3, 4 - d] ピリミジニルが挙げられる。用語「ヘテロアリール」はまた、必要に応じて置換される環をいう。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。

20

30

【 0 0 2 5 】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）基またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、1個以上の置換基を含み得る。アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアラルキル基の不飽和炭素原子上の適切な置換基の例として、ハロゲン、 $-R^{\circ}$ 、 $-OR^{\circ}$ 、 $-SR^{\circ}$ 、1, 2 - メチレン - ジオキシ、1, 2 - エチレンジオキシ、保護されたOH（例えば、アシルオキシ）、フェニル（Ph）、置換されたPh、 $-O(Ph)$ 、置換された $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2(Ph)$ 、 $-CH_2CH_2(Ph)$ 、置換された $-CH_2CH_2(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ 、 $-CO_2R^{\circ}$ 、 $-C(O)R^{\circ}$ 、 $-C(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)_2R^{\circ}$ 、 $-SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-S(O)R^{\circ}$ 、 $-NR^{\circ}SO_2N(R^{\circ})_2$ 、 $-NR^{\circ}SO_2R^{\circ}$ 、 $-C(=S)N(R^{\circ})_2$ 、 $-C(=NH)N(R^{\circ})_2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)R^{\circ}$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^{\circ})(R^{\circ})$ が挙げられ；ここで、 R° は、

40

50

水素、置換または非置換の脂肪族基、非置換のヘテロアリール環または複素環式環、フェニル (Ph)、置換された Ph、-O(Ph)、置換された -O(Ph)、-CH₂(Ph)、または置換された -CH₂(Ph) であり；y は 0 ~ 6 であり；V はリンカー基である。R⁰ の脂肪族基またはフェニル環上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、あるいはハロアルキルが挙げられる。

【0026】

脂肪族の基または非芳香族複素環式環は、1つ以上の置換基を含み得る。脂肪族基または非芳香族複素環式環上の飽和炭素への適切な置換基の例としては、アリール基の不飽和炭素について上記に列挙されたもの、またはヘテロアリール基の不飽和炭素および以下が挙げられる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=N-$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2$ (アルキル)、 $=NNHSO_2$ (アルキル)、または $=NR^*$ 、ここで各 R^{*} は、水素、置換されていない脂肪族基、または置換された脂肪族基から独立して選択される。脂肪族基上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはハロアルキルが挙げられる。

【0027】

非芳香族複素環式環の窒素上の適切な置換基の例としては、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)N(R^+)_2$ 、および $-NR^+SO_2R^+$ が挙げられ；ここで、R⁺ は、水素、脂肪族基、置換された脂肪族基、フェニル (Ph)、置換された Ph、-O(Ph)、置換された -O(Ph)、CH₂(Ph)、置換された CH₂(Ph)、または置換されていないヘテロアリールもしくは複素環式環。脂肪族基またはフェニル環上の置換基の例として、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノカルボニル、ハロゲン、アルキル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、またはアロアルキルが挙げられる。

【0028】

用語「リンカー基 (linker group)」または「リンカー」は、化合物の2つの部分を連結する有機性の部分を意味する。リンカーは、代表的には、酸素または硫黄のような原子、-NH-、-CH₂-、-C(O)-、-C(O)NH- のような単位、またはアルキリデン鎖のような原子の鎖が挙げられる。リンカーの分子量は、代表的には、約 6 原子までの長さを有する、約 14 ~ 約 200 の範囲、好ましくは 14 ~ 96 の範囲にある。リンカーの例としては、必要に応じて置換される飽和または不飽和 C₁₋₆ アルキリデン鎖が挙げられ、ここで鎖の 1 または 2 個の飽和炭素は、必要に応じて、-C(O)、-C(O)C(O)-、-CONH-、-CONHNH-、-CO₂-、-OC(O)-、-NHCO₂-、-O-、-NHCONH-、-OC(O)NH-、-NHNH-、-NHCO-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-SO₂NH-、または -NHHSO₂- と置換される。

【0029】

用語「アルキリデン鎖」は、必要に応じて置換される、直鎖炭素鎖または分枝炭素鎖のことをいい、これらは十分に飽和され得るか、または 1 つ以上の不飽和ユニットを持ち得る。必要に応じた置換は、脂肪族基について上記に記載されるようなものである。

10

20

30

40

50

【0030】

置換基または可変物 (variable) の組み合わせは、このような組み合わせが、安定かまたは化学的に実現可能な化合物を生じる場合にのみ許容される。安定化合物または化学的に実現可能な化合物は、40 未満の温度に保ち、水分または他の化学的に反応性条件の非存在下で、少なくとも1週間、その化学構造が実質的に変わらないものである。

【0031】

他に記載がなければ、本明細書中に示される構造はまた、これらの構造の全ての立体化学形態；すなわち、各不斉中心に対するRおよびS立体配置、を含むことを意味する。従って、本化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマーとジアステレオマーとの混合物は、本発明の範囲内である。他に記載がなければ、本明細書中に示される構造はまた、1つ以上の同位体が豊富な原子存在でのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素または三重水素による水素の置換、あるいは¹³C - または¹⁴C - が豊富な炭素の置換を除けば、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

10

【0032】

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

20

【0033】

本発明の別の局面は、Aurora-2 媒介性の疾患をAurora-2 インヒビターを用いて処置または予防するための方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に対し、式Iの化合物またはその薬学的組成物の治療有効量を、投与することを包含する。

【0034】

用語「Aurora-2 媒介性の状態」または「疾患」とは、本明細書中で使用される場合、Auroraが役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「Aurora-2 媒介性の状態」または「疾患」はまた、さらにAurora-2 インヒビターを用いる処置によって軽減される、疾患または状態のことを意味する。このような状態として、癌が挙げられるが、これに限定されない。用語「癌」は、以下の癌を含むが、それらの癌に限定されない：結腸、胸、胃、および卵巣。

30

【0035】

本発明の他の局面は、生物学的サンプルにおける、Aurora-2 活性の阻害に関し、この方法は、生物学的サンプルを、式IのAurora-2 インヒビターまたは上記のその組成物と接触させる工程を包含する。

【0036】

本発明の他の局面は、患者サンプルにおける、Aurora-2 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式Iの化合物または上記の化合物を含む組成物を患者に投与する工程を包含する。

40

【0037】

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

【0038】

用語「GSK-3 媒介性の状態」または「疾患」とは、本明細書中で使用される場合、GSK-3 が役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態もしくは状況を意味する。このような疾患または状態として、限定しないが、糖尿病、アルツハイマー病、ハンティングトン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症（

50

AML)、多発性硬化症(MS)、精神分裂病、心筋細胞肥大(cardiomyocyte hypertrophy)、再灌流/虚血、および禿頭症が挙げられる。

【0039】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成を増強する、および/またはグルコースの血中レベルを下げることを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強する、および/またはグルコースの血中レベルを下げる方法に関し、この方法は、式Iの化合物またはその薬学的組成物の治療上有効量を患者に投与する方法を包含する。この方法は、特に糖尿病の患者に対して有効である。別の方法は、過リン酸化されたタウ(Tau)タンパク質の産生の阻害に関し、この方法は、アルツハイマー病の進行を止めるかもしくは緩慢にするために有用である。別の方法は、カテニンのリン酸化の阻害に関し、この方法は、精神分裂病の処置のために有用である。

10

【0040】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルにおけるGSK-3活性の阻害に関し、この方法は、生物学的サンプルを式IのGSK-3インヒビターと接触させる工程とを包含する。

【0041】

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

【0042】

用語「薬学的受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」とは、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルをいい、これらは、本発明の化合物と共に患者に投与され得、そして、その薬学的活性を無効化しない。

20

【0043】

用語「患者」とは、ヒトおよび獣医学の被験体を含む。

【0044】

用語「生物学的サンプル」は、本明細書中で使用される場合、細胞培養物またはその抽出物；インビトロアッセイに適切な酵素の調製物；哺乳動物またはその抽出物から得られる生体組織検査された材料；および血液、唾液、尿、便、精液、涙、または他の体液もしくはその抽出物を含むが、これらに限定しない。

【0045】

プロテインキナーゼ(例えば、Aurora-2およびGSK-3)を阻害するための有効量は、インヒビターの非存在下での酵素活性と比較した場合にキナーゼ活性を測定可能な程度に阻害するものである。阻害を決定するために、例えば、以下に記載される生物学的試験例のような任意の方法が使用され得る。

30

【0046】

これらの薬学的組成物の中で使用され得る、薬学的に受容可能なキャリアとしては以下が挙げるが、これらに限定されない：イオン交換体、アルミナ、アルミニウム、ステアリン酸塩、レシチン、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク質、リン酸のような緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分的(partial)グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンのような塩または電解質、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド性シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂。

40

【0047】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸に、鼻内に、口腔に、腔内に、または移植されたレザバを介して投与され得る。用語「非経口的」とは、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨下、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入の技術が挙げられる。好ましくは、組成物は、経口的に、腹腔内にまたは静脈内に投与される。

【0048】

50

本発明の組成物の無菌注射剤の形態は、水性の懸濁液または油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、当該分野で周知の技術により、適切な分散剤もしくは湿潤剤または懸濁剤を用いて処方され得る。無菌注射可能な調製物はまた、無毒の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒（例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として）中に無菌注射可能な溶液または懸濁液として存在し得る。受容可能なビヒクルおよび溶媒の中で、使用され得るものは、水、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌した不揮発性油は、溶媒または懸濁用媒体として、従来から使用されている。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の低刺激性の不揮発性油が、使用されてきた。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体のような脂肪酸は、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油およびヒマシ油、特にそのポリオキシエチラート体）として、注入可能な処方物中で有用である。これらの油溶液および懸濁液はまた、乳濁液または懸濁液を含む薬学的に受容可能な投薬形態の処方で通常使用される、カルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤のような長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含み得る。他の通常使用される界面活性剤（例えば、薬学的に受容可能な固体、液体、または他の投薬形態の製造に一般的に使用される、T w e e n、S p a n および他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ賦活剤）もまた、処方の目的のために使用され得る。

10

【0049】

本発明の薬学的組成物は、任意の経口的に受容可能な投薬形態で、経口的に投与され得、この投薬形態としてはカプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液が挙げられるが、これらに限定されない。経口投与のための錠剤の場合、キャリアは、通常ラクトースおよびコーンスターチを含んで使用される。ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤もまた、通常加えられる。カプセル形態による経口投与のため、有用な希釈剤としてラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水溶性懸濁液が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤または懸濁剤と組み合わせられ得る。所望の場合は、特定の甘味料、香料添加剤、または着色料もまた、加えられる。

20

【0050】

あるいは、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のために、坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが、直腸温では流体であり、従って直腸内で溶解し薬剤を放出する、適切な非刺激的な賦形剤を含む薬剤の混合することによって調製され得る。このような物質として、カカオ脂、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0051】

本発明の薬学的組成物はまた、特に処置の対象が、眼、皮膚、または腸管下部（l o w e r i n t e s t i n a l t r a c t）の疾患を含む、局所適用により容易に近づき得る領域または器官を含む場合、局所的に投与され得る。適切な局所的処方物は、これらの領域または器官の各々について容易に調製される。

【0052】

腸管下部への局所的な適用は、直腸坐剤処方物（上記を参照のこと）または適切な浣腸法処方物によってなされ得る。局所的経皮パッチもまた、使用され得る。

【0053】

局所的な適用のため、薬学的組成物は、1つ以上のキャリア中に懸濁または溶解された活性組成物を含有する適切な軟膏として処方され得る。本発明の化合物の局所的な投与のためのキャリアとしては、鉱油、流動パラフィン、白色鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁されたまたは溶解された活性組成物を含有する適切なローション剤またはクリームとして処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0054】

眼科用途として、薬学的組成物は、等張の、pH調整された無菌生理食塩水中の微粉化さ

50

れた懸濁液として、または好ましくは等張の、pH調整された無菌生理食塩水に、塩化ベンジルアルコニウム (benzylalkonium) のような保存剤を含むかまたは含まない溶液として処方され得る。あるいは、眼科用途として、薬学的組成物は、ペトロラタムのような軟膏中に処方され得る。

【0055】

本発明の薬学的組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学的処方物の当該分野で周知の技術により調製され、そして、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤を使用する生理食塩水溶液、バイオアベイラビリティを促進するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤または分散剤として調製され得る。

10

【0056】

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグはまた、上記で特定された疾患または障害を処置または予防するための組成物に使用され得る。

【0057】

「薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラッグ」とは、本発明の化合物の、薬学的に受容可能な塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体のいずれかを意味し、レシipientへの投与において、直接的にまたは間接的に、本発明の化合物または抑制的 (inhibitorily) に活性な代謝産物あるいはこれらの残留物を提供し得る。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、このような化合物が患者に投与された場合 (例えば、経口投与された化合物の血液へのより容易な吸収を許可することによる) 本発明の化合物のバイオアベイラビリティを増大するものであるか、あるいは親化学種に関して、生物学的区画 (例えば、脳またはリンパ系) への親化合物の送達を増強するものである。

20

【0058】

本発明の化合物の薬学的に受容可能なプロドラッグとしては、制限なく、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルが含まれる。

【0059】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、薬学的に受容可能な無機酸または有機酸あるいは無機塩基または有機塩基から誘導されるものが挙げられる。適切な酸性塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン塩酸、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモン酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、吉草酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩 (tosylate) およびウンデカン酸塩が挙げられる。シュウ酸のような他の酸は、それ自身では薬学的に受容可能ではないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能なその酸性塩付加物を得る中での中間体として有用な塩の調製に使用され得る。

30

40

【0060】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属 (例えば、ナトリウムおよびカリウム)、アルカリ土類金属 (例えば、マグネシウム)、アンモニウム塩および $N^+(C_1-4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化 (quaternization) 想定する。水溶性または油性あるいは分散性の生成物は、このような四級化によって得られ得る。

【0061】

単回の投薬形態を生成するためにキャリア材料と結合され得る、プロテインキナーゼイン

50

ヒビターの量は、処置される患者および投与の特定の様式に依存して変化する。好ましくは、インヒビターの0.01~100mg/体重1kgあたり/日の投薬量が、これらの組成物を受ける患者に投与され得るように、組成物は、形成されるべきである。

【0062】

任意の特定の患者に対する特定の投薬量および処置レジメンは、種々の要因に依存することもまた理解されるべきであり、この要因として、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全体の健康、性別、食事、投与の期間、排出速度、薬物の組み合わせ、および処置を行う医師の判断ならびに処置される特定の疾患の重症度が挙げられる。インヒビターの量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【0063】

処置または予防される特定のプロテインキナーゼ媒介性状態に依存して、さらなる治療薬（これは通常、これらの状態を処置または予防するために投与される）が、本発明のインヒビターと共に投与され得る。例えば、癌の処置において、他の化学療法因子または他の抗増殖因子は、癌を処置するために、本発明のAurora-2インヒビターと組み合わせられ得る。これらの因子としては、限定しないが、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン（topotecan）、タキソール、インターフェロン、およびプラチナ誘導体が挙げられる。

10

【0064】

本発明のインヒビターと組み合わせられ得る薬剤の他の例としてはまた、限定しないが、注入可能形態なまたは吸入薬形態の、インスリンまたはインスリンアナログ、グリタゾン（glitazone）、グリコシダーゼインヒビター、ビッグアナイド剤、インスリン感作物質、およびスルホニル尿素のような糖尿病の処置のための薬剤；コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンのような抗炎症薬剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、マイコフェノレートモフェチル（mycophenolate mofetil）、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンのような免疫調節性剤および免疫抑制性剤；アセチルコリンエステラーゼインヒビター、MAOインヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール（riluzole）、および抗パーキンソン症候群薬のような神経栄養因子；遮断薬、ACEインヒビター、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチンのような心臓血管の疾患処置のための薬剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤のような肝臓疾患を処置するための薬剤；コルチコステロイド、抗白血病剤および成長因子のような血液疾患を処置するための薬剤；グロブリンのような免疫不全障害を処置するための薬剤。

20

30

【0065】

これらのさらなる薬剤は、多剤投薬レジメンの一部として、プロテインキナーゼインヒビター含有組成物とは別に投与され得る。あるいは、これらの因子は、単一投薬形態の一部として、単一の組成物の中に本発明のプロテインキナーゼインヒビターとともに混合される。

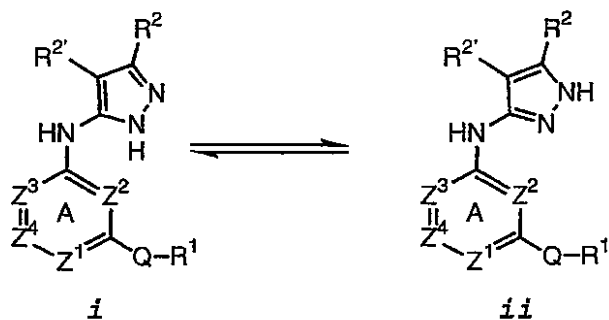
【0066】

本発明の化合物は、以下に示す互変異性型*i*および*ii*としての、二者択一の互変異性型として存在し得る。他に示唆がなければ、一方の互変異性型の表示は、他方も含むことが意味される。

40

【0067】

【化4】



10

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

【0068】

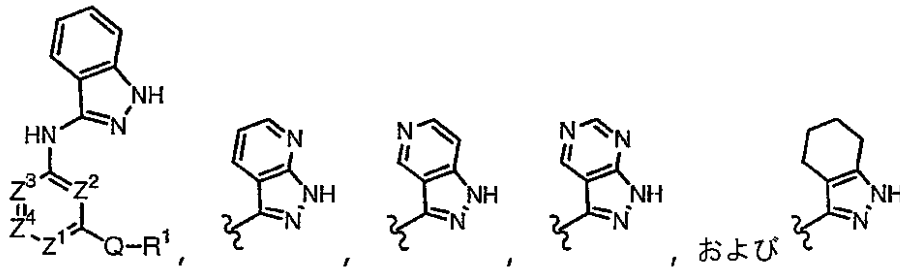
存在する場合、好ましい R^y 基としては、 $Z - R^3$ 、あるいは $C_1 - 6$ 脂肪族、5 ~ 6 員環のヘテロシクリル (heterocyclyl)、フェニル、または 5 ~ 6 員環のヘテロアリールより選択される必要に応じて置換された基が挙げられ、ここで Z は、メチレン 20
 であり、そして、 R^3 は、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR$ 、または $C_1 - 6$ 脂肪族、 $C_6 - 10$ アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基が挙げられる。好ましい R^y 基としては、2 - ピリジル、4 - ピリジル、ピロリジニル、ピペリニジル、モルホリニルまたはピペラジニルのような 5 ~ 6 員のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環；メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、または *t*-ブチルのような $C_1 - 6$ 脂肪族；メトキシエチルアミノのようなアルコキシアリールアミノ；メトキシメチルまたはメトキシエチルのようなアルコキシアリール；エチルアミノまたはジメチルアミノのようなアルキル - またはジアルキルアミノ；ジメチルアミノプロピルオキシのようなアルキル - またはジアルキルアミノアルコキシ；アセトアミノ；およびフェニルまたは八口 30
 - 置換されたフェニルのような必要に応じて置換されたフェニルが挙げられる。

【0069】

R^2 および R^2' は、縮合環を形成するために一緒にされ得、従って、ピラゾール環を含有する 2 環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド (pyrimido)、および部分的に不飽和の 6 員のカルボシクロ (carbocyclo) 環が挙げられ、ここで上記の縮合環は、必要に応じて置換される。これらは、以下のピラゾール含有 2 環式環系を有する式 I の化合物によって例示される：

【0070】

【化 5】



10

$R^2 / R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基は以下： - 八口、 - $N(R^4)_2$ 、 - C_{1-3} アルキル、 - C_{1-3} ハロアルキル、 - NO_2 、 - $O(C_{1-3}$ アルキル)、 - $CO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 - CN 、 - $SO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $OC(O)NH_2$ 、 - $NH_2SO_2(C_{1-3}$ アルキル)、 - $NHC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 - $C(O)NH_2$ 、 および - $CO(C_{1-3}$ アルキル) の 1 つが挙げられ、ここで、 (C_{1-3} アルキル) は、最も好ましくはメチルである。

【0071】

20

ピラゾール環系が、単環式である場合、好ましい R^2 基として、水素、 C_{1-4} 脂肪族、アルコキシカルボニル、置換された（置換されていない）フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニルもしくはジアルキルアミノカルボニル、アシルアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアシルアルキル、フェニルアミノカルボニル、および（ N -ヘテロシクリル）カルボニルが挙げられる。このような好ましい R^2 置換基の例としては、メチル、シクロプロピル、エチル、イソプロピル、プロピル、 t -ブチル、シクロペンチル、フェニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2NHCOC(CH_3)_3$ 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_2CH=CH_2$ 、 $CONHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $CONHCH_2Ph$ 、 $CONH$ （シクロヘキシル）、 $CON(Et)_2$ 、 $CON(CH_3)CH_2Ph$ 、 $CONH(n-C_3H_7)$ 、 $CON(Et)CH_2CH_2CH_3$ 、 $CONHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CON(n-C_3H_7)_2$ 、 CO （3-メトキシメチルピロリジン-1-イル）、 $CONH$ （3-トリル）、 $CONH$ （4-トリル）、 $CONHCH_3$ 、 CO （モルホリン-1-イル）、 CO （4-メチルピペラジン-1-イル）、 $CONHCH_2CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、および CO （ピペリジン-1-イル）。好ましい $R^{2'}$ 基は水素である。

30

【0072】

式 I の好ましい Q 基としては、 - S -、 - NH -、 および - CH_2 - が挙げられる。式 I のより好ましい Q 基としては、 - S - および - NH - が挙げられる。

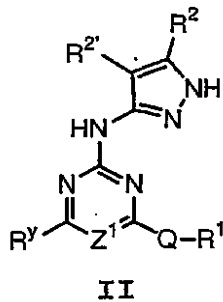
40

【0073】

本発明の別の実施形態は、以下の式 II :

【0074】

【化 6】



10

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

Z^1 は窒素もしくは CR^8 であり；

R^y は、 $Z-R^3$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^y および R^8 は、一緒になって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、必要に応じて置換された5～7員の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し；

Qは、 $-(NR^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-CH(R^6)-$ から選択され；

R^1 は $T-(環D)-$ であり；

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

20

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

30

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

40

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

R^3 は、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R-$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$

50

、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2$ (C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され；各Rは、水素、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択され；

各 R^4 は、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族) 10
 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^7$ から独立して選択され；

各 R^5 は、 $-\text{R}$ 、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から独立して選択され；

Vは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ または $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり； 20

Wは、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ または $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ であり； 30

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

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

R^8 は、 $-\text{R}$ 、ハロ、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択され； 40

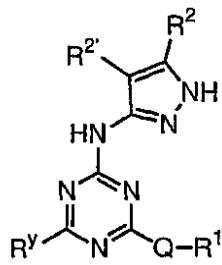
但し、Qが $-\text{NH}-$ であり、かつ R^y および R^8 が一緒になって、縮合環を形成する場合、 R^1 は、ピラゾール-3-イル環またはピラゾール-3-イル含有二環式環系以外である。

【0075】

本発明の別の実施形態は、以下の式 I I a :

【 0 0 7 6 】

【 化 7 】



IIa

10

の化合物、その薬学的に受容可能な誘導体またはプロドラックに関し、ここで：

R^y は、 $Z-R^3$ 、または C_1-6 脂肪族、 C_6-10 アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であり；

Q は、 $-(NR^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-CH(R^6)-$ から選択され；

R^1 は T - (環 D) - であり；

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

20

T は、原子価結合または C_1-4 アルキリデン鎖であり、ここで、Q が $-CH(R^6)-$ である場合、この C_1-4 アルキリデン鎖のメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH$
 SO_2- 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ または $-NHCO_2-$ によって必要に応じて置換され；

Z は、 C_1-4 アルキリデン鎖であり；

L は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)$
 $-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C$
 $(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)$
 $)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2S_2-$ 、 $-C(R^6)$
 $)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)$
 $C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、
 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)$
 $SO_2N(R^6)-$ 、または $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ であり；

30

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

40

R^3 は、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2$
 COR 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R-$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$
 $-$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$
 $-$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1-6 \text{ 脂肪族})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)$
 $)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)$

50

)₂、-N(R⁴)SO₂R、-OC(=O)N(R⁷)₂ または C₁-₆ 脂肪族、C₆-₁₀ アリール、5~10 個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から選択され；各 R は、水素または C₁-₆ 脂肪族、C₆-₁₀ アリール、5~10 個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択され；

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

各 R⁵ は、-R、八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂ (必要に応じて置換された C₁-₆ 脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R または -OC(=O)N(R⁴)₂ から独立して選択され；

V は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- または -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- であり；

W は、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)OC(O)-、-C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)- または -CON(R⁶)- であり；

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

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

【0077】

式 I Ia の好ましい R^y 基としては、Z-R³ または C₁-₆ 脂肪族、5~6 員のヘテロシクリル、フェニルまたは5~6 員のヘテロアリールから選択される必要に応じて置換された基が挙げられ、ここで、Z はメチレンであり、そして R³ は、-N(R⁴)₂、-OR または C₁-₆ 脂肪族、C₆-₁₀ アリール、5~10 個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基である。

【0078】

好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアシルアミノ (例えば、メトキシエチルアミノ)、アルコキシアシル (例えば、メソキシメチルまたはメトキシエチル)、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ (例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ)、アルキルアミノアルコキシまたはジアルキルアミノアルコキシ (例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ)、アセト

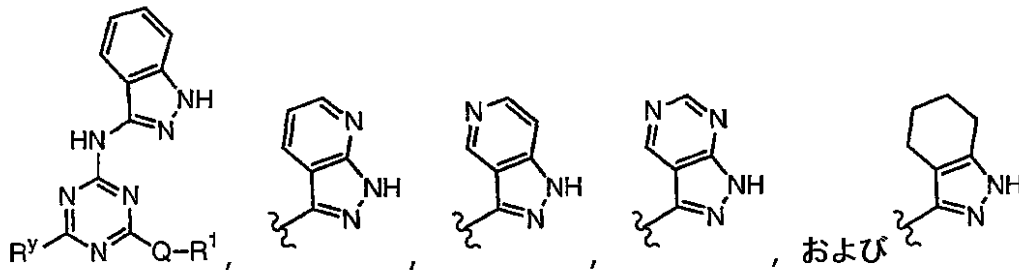
アミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ - 置換フェニル）が挙げられる。

【0079】

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

【0080】

【化8】



式 I I a の R^2 / $R^{2'}$ 縮合環上の好ましい置換基としては、以下： - ハロ、 - N (R^4)₂、 - C₁ - 4 アルキル、 - C₁ - 4 ハロアルキル、 - NO₂、 - O (C₁ - 4 アルキル)、 - CO₂ (C₁ - 4 アルキル)、 - CN、 - SO₂ (C₁ - 4 アルキル)、 - SO₂ NH₂、 - OC(O)NH₂、 - NH₂SO₂ (C₁ - 4 アルキル)、 - NHC(O) (C₁ - 4 アルキル)、 - C(O)NH₂、および - CO (C₁ - 4 アルキル) の1以上が挙げられ、ここで、この (C₁ - 4 アルキル) は、直鎖、分枝鎖、または環状のアルキル基である。好ましくは、この (C₁ - 4 アルキル) 基は、メチルである。

【0081】

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

【0082】

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

【0083】

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

【0084】

式 I I a の環 D において、好ましい T - R⁵ または V - Z - R⁵ 置換基としては、 - ハロ、 - CN、 - NO₂、 - N (R^4)₂、必要に応じて置換される C₁ - 6 脂肪族基、 - OR、 - C(O)R、 - CO₂R、 - CONH (R^4)、 - N (R^4)COR、 - N (R^4)CO₂R、 - SO₂N (R^4)₂、 - N (R^4)SO₂R、 - N (R^6)COCH₂N (R^4)₂、 - N (R^6)COCH₂CH₂N (R^4)₂、および - N (R^6)COCH₂CH₂CH₂N (R^4)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素、C₁ - 6 脂肪族、フェニル、5 - 6 員のヘテロアリール環、または 5 - 6 員の複素環から選択される。より好ましい R^5 置換基としては、以下が挙げられる： - Cl、 - Br、 - F、 - CN、 - CF₃、

10

20

30

40

50

-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁₋₄脂肪族)₂(例えば、NMe₂)、OH、-O(C₁₋₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁₋₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および-CO₂(C₁₋₄脂肪族)。

10

【0085】

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

(a) R^yは、Z-R³またはC₁₋₆脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニルまたは5~6員のヘテロアリアルから選択される必要に応じて置換された基であり、ここで、Zはメチレンであり、そしてR³は、-N(R⁴)₂、-ORまたはC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリアル、5~10個の環原子を有するヘテロアリアル環もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であること；

20

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

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

(d) R²は、-Rもしくは-T-W-R⁶であり、かつR²は、水素であるか、またはR²およびR²は、一緒になって必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること。

【0086】

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

(a) R^yは、C₁₋₆脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニルまたは5~6員のヘテロアリアルから選択される必要に応じて置換された基であること；

30

(b) R¹はT-(環D)であり、ここで、Tは、原子価結合であり、そしてQは、-S-、-NH-または-CH₂-であること；

(c) 環Dは、5~7員の単環式環または8~10員の二環式アリアル環もしくはヘテロアリアル環であること；ならびに

(d) R²は-Rであり、かつR²は水素であり、ここでRは、水素、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環または5~6員のヘテロシクリル環から選択されること。

【0087】

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

40

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

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

50

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ または $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ から選択される 1 ~ 2 個の基によって必要に応じて置換され、そして Q は $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ であること；ならびに

(c) R^2 は、水素または置換もしくは非置換の $\text{C}_1 - 6$ 脂肪族であり、そして L は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ であること。

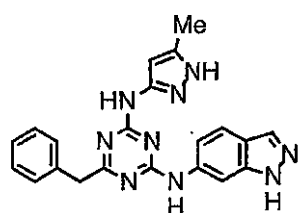
【0088】

式 II a の代表的な化合物は、以下の表 1 に示される。

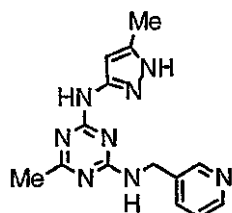
【0089】

【化 9】

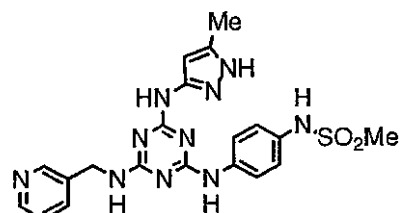
表 1



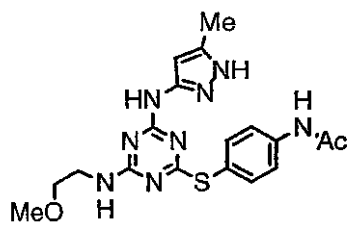
IIa-1



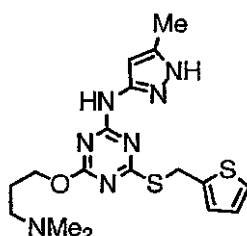
IIa-2



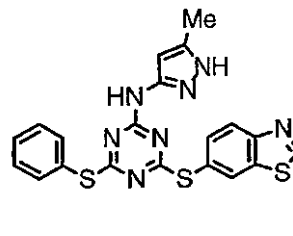
IIa-3



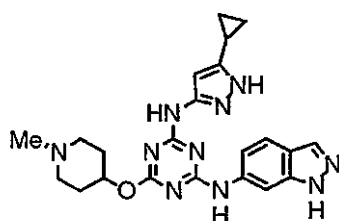
IIa-4



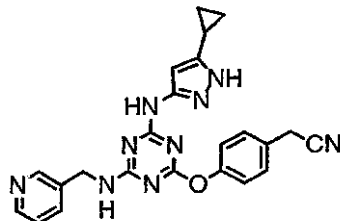
IIa-5



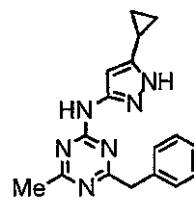
IIa-6



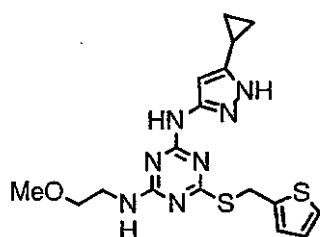
IIa-7



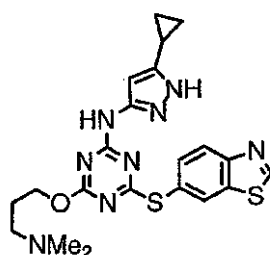
IIa-8



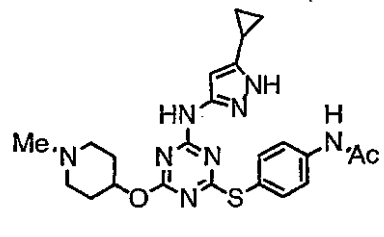
IIa-9



IIa-10



IIa-11



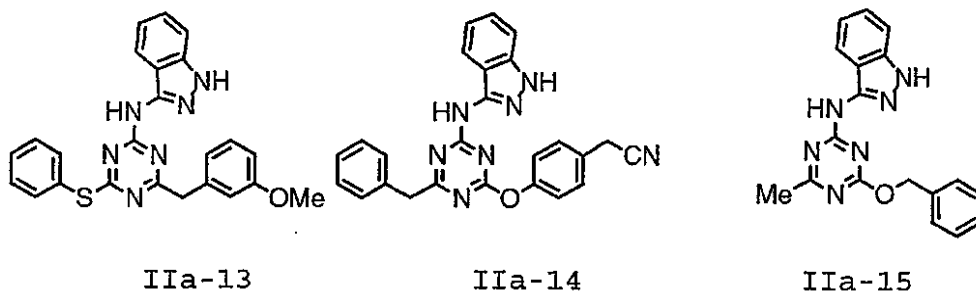
IIa-12

10

20

30

40



別の実施形態において、本発明は、式 II a の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。 10

【0090】

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

【0091】

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

【0092】

本発明の別の局面は、GSK-3-媒介性の疾患を、GSK-3 インヒビターで処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の式 II a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。 20

【0093】

本発明の1つの局面は、それを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強する方法および/またはグルコースの血中レベルを下げる方法に関し、この方法は、患者に、治療有効量の、式 II a の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者のために特に有用である。別の方法は、過リン酸化 Tau タンパク質の生成を阻害する工程に関し、これは、アルツハイマー病の進行を治癒または遅らせるのに有用である。別の方法は、 α -カテニンのリン酸化を阻害する工程に関し、これは、精神分裂病を処置するのに有用である。 30

【0094】

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

【0095】

別の方法は、生物学的サンプル中の Aurora-2 活性または GSK-3 活性を阻害する工程に関し、この方法は、生物学的なサンプルを、式 II a の Aurora-2 インヒビターもしくは GSK-3 インヒビター、またはその薬学的組成物と、Aurora-2 または GSK-3 を阻害するのに有効な量で接触させる工程を包含する。

【0096】

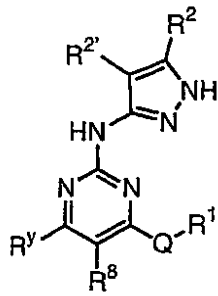
Aurora-2 もしくは GSK-3 の阻害、またはこれにより緩和される疾患の処置に関与する上記の方法の各々は、好ましくは、上記のように、式 II a の好ましい化合物を用いて実施される。 40

【0097】

本発明の別の実施形態は、以下の式 II b :

【0098】

【化10】



IIb

10

の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで：
 R^y は、 $Z-R^3$ または C_1-6 脂肪族、 C_6-10 アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される必要に応じて置換された基であるか、あるいは R^y および R^8 は、一緒になって、縮合した、不飽和または部分的に不飽和の、必要に応じて置換された5~7員の環を形成し、この環は、窒素、酸素または硫黄から選択される0~3個の環ヘテロ原子を有し；
 Q は、 $-(NR^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ もしくは $-CH(R^6)-$ から選択され；

R^1 は $T-(環D)-$ であり；

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

20

T は、原子価結合または C_1-4 アルキリデン鎖であり、ここで、 Q は、 $-CH(R^6)-$ であり、この C_1-4 アルキリデン鎖のメチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N$ 、 $H-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ または $-NHCO_2-$ によって置換されており；

Z は、 C_1-4 アルキリデン鎖であり；

30

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

R^2 および $R^{2'}$ は独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ より選択されるか、または、 R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素または硫黄より選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する、5~8員の不飽和または部分的に不飽和な縮合環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの縮合環の置換可能な環炭素の各々は独立して、ハロ、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの環の置換可能な環窒素は独立して、 R^4 によって置換されており；

40

R^3 は、 $-ハロ$ 、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_1-6 脂肪族)$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)$

50

)₂、-C=N-OR、-N(R⁷)CON(R⁷)₂、-N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂、-N(R⁴)SO₂R、-OC(=O)N(R⁷)₂、あるいはC₁₋₆脂肪族、C₆₋₁₀アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、または5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基から選択され；

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

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

各R⁵は独立して、-R、八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-S(O)₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂Rまたは-OC(=O)N(R⁴)₂より選択され；

Vは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-N(R⁶)SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-N(R⁶)CO-、-N(R⁶)C(O)O-、-N(R⁶)CON(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)N(R⁶)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)=NN(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)- (R⁶)または-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-であり；

Wは、-C(R⁶)₂O-、-C(R⁶)₂S-、-C(R⁶)₂SO-、-C(R⁶)₂SO₂-、-C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)-、-CO-、-CO₂-、-C(R⁶)OC(O)-、-C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CO-、-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)=NH(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)=N-O-、-C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-、-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-または-CON(R⁶)-であり；

各R⁶は独立して、水素もしくは必要に応じて置換されたC₁₋₄脂肪族基から選択されるか、または、同一の窒素原子上の2つのR⁶基はその窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；

各R⁷は独立して、水素もしくは必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基から選択されるか、または、同一の窒素上の2つのR⁷基は、その窒素原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し；そして

R⁸は、-R、八口、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R⁴)₂、-CON(R⁴)₂、-SO₂N(R⁴)₂、-OC(=O)R、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂(必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族)、-N(R⁴)N(R⁴)₂、-C=NN(R⁴)₂、-C=N-OR、-N(R⁴)CON(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂Rまたは-OC(=O)N(R⁴)₂より選択され；ただし、Qが、-NH-であり、そしてR^yおよびR⁸が一緒になって、縮合環を形成する場合、R¹は、ピラゾール-3-イル環またはピラゾール-3-イル含有二環式環系以外である。

【0099】

式I I bの好ましいR^y基としては、Z-R³、またはC₁₋₆脂肪族、5~6員のヘテロシクリル、フェニルもしくは5~6員のヘテロアリールより選択される必要に応じて置

10

20

30

40

50

換された基が挙げられ、ここで、Zは、メチレンであり、そして R^3 は、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OR$ または C_{1-6} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは5~10個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基である。

【0100】

好ましい R^y 基の例としては、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、アルコキシアルキルアミノ（例えば、メトキシエチルアミノ）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチルまたはメトキシエチル）、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ（例えば、エチルアミノまたはジメチルアミノ）、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ（例えば、ジメチルアミノプロピルオキシ）、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニル（例えば、フェニルまたはハロ-置換フェニル）が挙げられる。

10

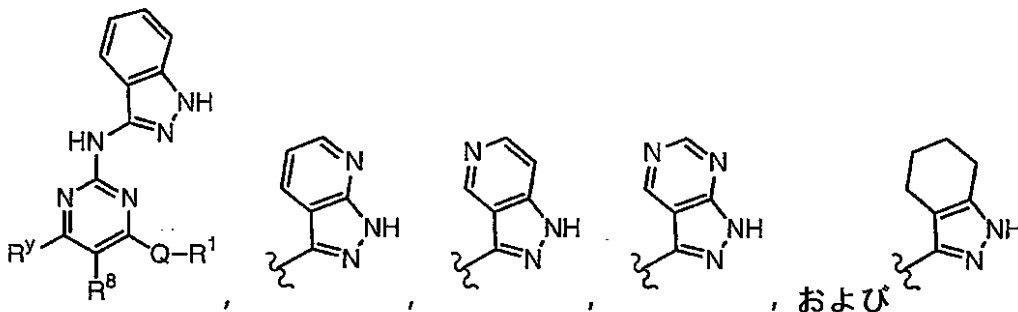
【0101】

式IIbの R^2 基および R^2 基は一緒になって、縮合環を形成し得、よって、ピラゾール環を含有する二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリミド、および部分的に不飽和な6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する以下の式IIbの化合物中に例証される。

【0102】

【化11】

20



式IIbの R^2 / R^2 縮合環上の好ましい置換基としては、以下：ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_4(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-CO(C_{1-4}$ アルキル)、の1つ以上が挙げられ、ここで、 $(C_{1-4}$ アルキル)は、直鎖、分枝鎖または環式のアルキル基である。好ましくは、 $(C_{1-4}$ アルキル)基は、メチルである。

30

【0103】

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

40

【0104】

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

【0105】

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

50

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

【0106】

式 I I b の環 D において、好ましい T - R⁵ または V - Z - R⁵ 置換基としては、- 八口、- CN、- NO₂、- N(R⁴)₂、必要に応じて置換された C₁₋₆ 脂肪族基、- OR、- C(O)R、- CO₂R、- CONH(R⁴)、- N(R⁴)COR、- N(R⁴)CO₂R、- SO₂N(R⁴)₂、- N(R⁴)SO₂R、- N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、- N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、および - N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂ が挙げられ、ここで、R は、水素、C₁₋₆ 脂肪族、フェニル、5~6 員のヘテロアリール環、または 5~6 員の複素環式環より選択される。より好ましい R⁵ 置換基としては、- Cl、- Br、- F、- CN、- CF₃、- COOH、- CONHMe、- CONHEt、- NH₂、- NHAc、- NHSO₂Me、- NHSO₂Et、- NHSO₂(n-プロピル)、- NHSO₂(イソプロピル)、- NHCOEt、- NHCOCH₂NHCH₃、- NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、- NHCOCH₂N(CH₃)₂、- NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、- NHCO(シクロプロピル)、- NHCO(イソブチル)、- NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、- NHCO₂(t-ブチル)、- NH(C₁₋₄脂肪族)(例えば、- NHMe)、- N(C₁₋₄脂肪族)₂(例えば、- NMe₂)、OH、- O(C₁₋₄脂肪族)(例えば、- OMe)、C₁₋₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピルまたは t-ブチル)および - CO₂(C₁₋₄脂肪族)が挙げられる。

【0107】

R^y および R⁸ が一緒になって、縮合環を形成する場合、R^y および R⁸ によって形成される好ましい環としては、0~2 個のヘテロ原子を有する 5~6 員の不飽和または部分的に不飽和な環が挙げられる。R^y および R⁸ によって形成されるより好ましい縮合環としては、ベンゾ、シクロヘキソおよびピリドが挙げられる。

【0108】

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

【0109】

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

(a) R^y は、Z - R³ ' または C₁₋₆ 脂肪族、5~6 員のヘテロシクリル、フェニルもしくは 5~6 員のヘテロアリールより選択される必要に応じて置換された基であって、ここで、Z は、メチレンであり、そして R³ ' は、- N(R⁴)₂、- OR、または C₁₋₆ 脂肪族、C₆₋₁₀ アリール、5~10 個の環原子を有するヘテロアリール環、もしくは 5~10 個の環原子を有するヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換されたこと；

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

(c) 環 D は、5~7 員の単環式もしくは 8~10 員の二環式のアリール環または 5~7 員の単環式もしくは 8~10 員の二環式のヘテロアリール環であること；および

(d) R² は、- R または - T - W - R⁶ であり、そして R² ' は水素であるか、または R² および R² ' は一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること。

【0110】

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

10

20

30

40

50

(a) R^y は、 C_{1-6} 脂肪族、5～6員のヘテロシクリル、フェニルもしくは5～6員のヘテロアリールより選択される必要に応じて置換された基であること；

(b) R^1 は、T - (環D) であって、ここで、Tは、原子価結合であり、そしてQは、-S-、-NH-または-CH₂-であること；

(c) 環Dは、5～6員の単環式もしくは8～10員の二環式のアリール環または5～7員の単環式もしくは8～10員の二環式のヘテロアリール環であること；および

(d) R^2 は、-Rであり、そして R^2' は水素であって、ここで、Rは、水素、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5～6員のヘテロアリール環または5～6員の複素環式環より選択されること。

【0111】

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

(a) R^y は、2-ピリジル、4-ピリジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、t-ブチル、アルコキシアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アルキルアミノアルコキシもしくはジアルキルアミノアルコキシ、アセトアミド、必要に応じて置換されたフェニルまたはメトキシメチルより選択されるか、または R^y および R^8 は一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄より選択される0～2個のヘテロ原子を有する5～6員の不飽和もしくは部分的に不飽和な環を形成すること；

(b) R^1 は、T - (環D) であって、ここで、Tは、原子価結合であり、そして環Dは、5～6員のアリール環もしくは5～6員のヘテロアリール環であって、ここで、環Dは、必要に応じて、-H、-CN、-NO₂、-N(R^4)₂、必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基、-OR、-CO₂R、-CONH(R^4)、-N(R^4)COR、-N(R^4)SO₂R、-N(R^6)COCH₂CH₂N(R^4)₂、もしくは-N(R^6)COCH₂CH₂CH₂N(R^4)₂より選択される1～2個の基で置換されており、そしてQは、-S-または-NH-であること；および

(c) R^2 は水素、または置換もしくは非置換の C_{1-6} 脂肪族であり、そしてLは、-O-、-S-もしくは-NH-であること。

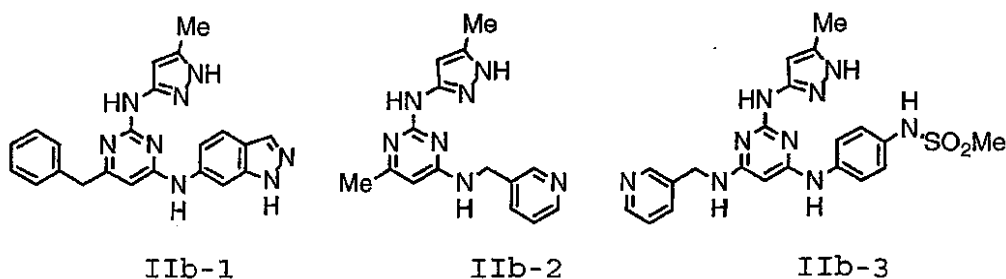
【0112】

式IIbの例示的化合物を、以下の表2に示す。

(表2)

【0113】

【化12】

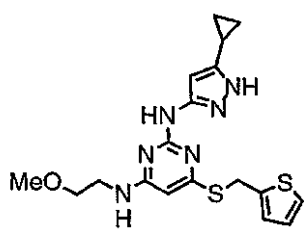


10

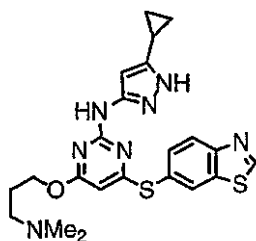
20

30

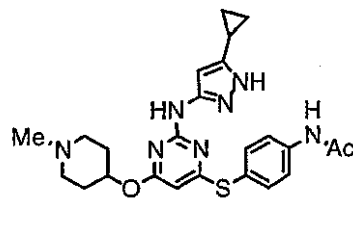
40



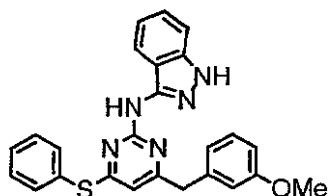
IIb-4



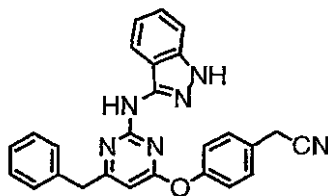
IIb-5



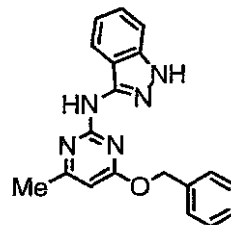
IIb-6



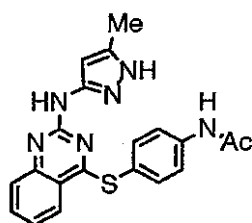
IIb-7



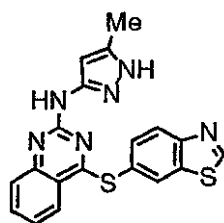
IIb-8



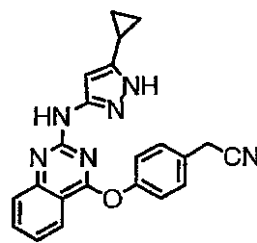
IIb-9



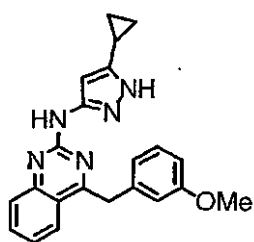
IIb-10



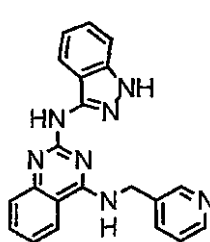
IIb-11



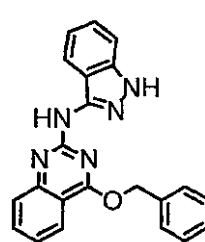
IIb-12



IIb-13



IIb-14



IIb-15

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

40

【0114】

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

【0115】

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

【0116】

本発明の別の局面は、GSK-3インヒビターで、GSK-3媒介性疾患を処置または予

50

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

【 0 1 1 7 】

本発明の 1 つの局面は、グリコゲン合成の増強および / またはグルコースの血中レベルの低減を必要とする患者において、グリコゲン合成を増強する方法および / またはグルコースの血中レベルを低減させる方法に関し、この方法は、治療有効量の式 I I b の化合物またはその薬学的組成物を、この患者に投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、アルツハイマー病の進行を休止または遅延させるに有用である、過リン酸化 T a u タンパク質の生成を阻害することに関する。別の方法は、精神分裂症を処置するために有用である、 γ -カテニンのリン酸化を阻害することに関する。

10

【 0 1 1 8 】

本発明の別の局面は、患者における G S K - 3 活性を阻害する方法に関し、この方法は、式 I I b の化合物またはその化合物を含む薬学的組成物を、患者に投与する工程を包含する。

【 0 1 1 9 】

別の方法は、生物学的サンプル中の A u r o r a - 2 活性または G S K - 3 活性を阻害することに関し、この方法は、この生物学的サンプルを、A u r o r a - 2 または G S K - 3 を阻害するに有効量で、式 I I b の A u r o r a - 2 インヒビターもしくは G S K - 3 インヒビターまたはその薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

20

【 0 1 2 0 】

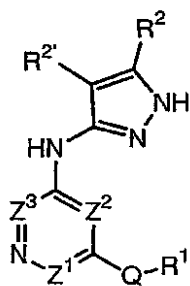
A u r o r a - 2 もしくは G S K - 3 の阻害、またはこれにより緩和される疾患の処置に関する前出の各方法は、上記のように、式 I I b の好ましい化合物を用いて、好ましくは実施される。

【 0 1 2 1 】

本発明の別の実施形態は、以下の式 I I I の化合物 :

【 0 1 2 2 】

【 化 1 3 】



III

30

またはその薬学的に受容可能な誘導体もしくはプロドラッグに関し、ここで :

Z¹ は、窒素または C R⁸ であり、Z² は、窒素または C H であり、そして Z³ は、窒素または C R^x であり (ただし、Z¹ および Z³ の 1 つは、窒素である) ;

40

R^x は、T - R³ または L - Z - R³ であり ;

Q は、- N (R⁴) -、- O -、- S - または - C H (R⁶) - から選択され ;

R¹ は、T - (環 D) であり ;

環 D は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルもしくはカルボシクリルより選択される 5 ~ 7 員の単環式環、もしくは 8 ~ 10 員の二環式環であり、このヘテロアリール環もしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素もしくは硫黄より選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有し、ここで、環 D の置換可能な環炭素の各々は独立して、オキソ、T - R⁵ もしくは V - Z - R⁵ によって置換されており、そして環 D の置換可能な環窒素の各々は独立して、- R⁴ によって置換されており ;

T は、原子価結合または C₁ - 4 アルキリデン鎖であり、ここで、Q が - C H (R⁶) -

50

である場合、この C_{1-4} アルキリデン鎖のメチレン単位は、必要に応じて、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$ もしくは $-NHCO_2-$ によって置換されており；

Zは、 C_{1-4} アルキリデン鎖であり；

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

R^2 および $R^{2'}$ は独立して、 $-R$ 、 $-T-W-R^6$ より選択されるか、または R^2 および $R^{2'}$ はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素または硫黄より選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する、5～8員の、不飽和もしくは部分的に不飽和な縮合環を形成し、ここで、 R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの縮合環の置換可能な環炭素は独立して、八口、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$ または $-V-R^6$ によって置換されており、そして R^2 および $R^{2'}$ によって形成されたこの環の置換可能な環窒素は独立して、 R^4 によって置換されており；

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

R^6)₂N(R^6)CO-、-C(R^6)₂N(R^6)C(O)O-、-C(R^6)₂=NN(R^6)-、-C(R^6)=N-O-、-C(R^6)₂N(R^6)N(R^6)-、-C(R^6)₂N(R^6)SO₂N(R^6)-、-C(R^6)₂N(R^6)CON(R^6)-または-CO(R^6)-であり；

各 R^6 は独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-4} 脂肪族基より選択されるか、あるいは、同一の窒素原子上の2つの R^6 基はこの窒素原子と一緒にあって、5~6員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；

各 R^7 は独立して、水素または必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基より選択されるか、あるいは、同一の窒素上の2つの R^7 はこの窒素原子と一緒にあって、5~8員のヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し；そして

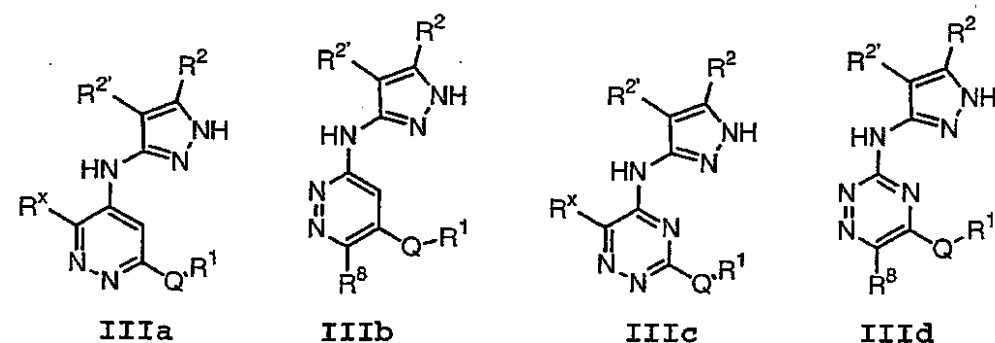
R^8 は、-R、ハロ、-OR、-C(=O)R、-CO₂R、-COCOR、-NO₂、-CN、-S(O)R、-SO₂R、-SR、-N(R^4)₂、-CON(R^4)₂、-SO₂N(R^4)₂、-OC(=O)R、-N(R^4)COR、-N(R^4)CO₂(必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族)、-N(R^4)N(R^4)₂、-C=NN(R^4)₂、-C=N-OR、-N(R^4)CON(R^4)₂、-N(R^4)SO₂N(R^4)₂、-N(R^4)SO₂Rまたは-OC(=O)N(R^4)₂より選択される。

【0123】

従って、本発明は、以下に示される式IIIa、IIIb、IIIcおよびIIIdの化合物に関する；

【0124】

【化14】



式IIIの好ましい R^x 基としては、 $T-R^3$ が挙げられ、ここで、 T は、原子価結合またはメチレンであり、そして R^3 は、CN、-Rまたは-ORである。 R^3 が-Rである場合、好ましい R^3 基としては、 C_{1-6} 脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリアル環、または5~6員のヘテロシクリル環より選択される必要に応じて置換された基が挙げられる。 R^3 が-ORである場合、好ましい R 基としては、必要に応じて置換された基 C_{1-6} 脂肪族基(例えば、アルキルアミノアルキルまたはジアルキルアミノアルキルおよびアミノアルキル)が挙げられる。好ましい R^x の例としては、アセトアミド、CN、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、イミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、シクロヘキシル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、 t -ブチル、 $NH_2CH_2CH_2NH$ および $NH_2CH_2CH_2O$ が挙げられる。

【0125】

存在する場合、式IIIの好ましい R^8 基としては、R、ORおよびN(R^4)₂が挙げられる。好ましい R^8 の例としては、メチル、エチル、 NH_2 、 $NH_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$ 、(ピペリジン-1-イル) CH_2CH_2O および $NH_2CH_2CH_2O$ が挙げられる。

【0126】

式IIIの R^2 基および $R^{2'}$ 基は一緒にあって、縮合環を形成し得、よって、ピラゾール環を含有する二環式環系を提供する。好ましい縮合環としては、ベンゾ、ピリド、ピリ

10

20

30

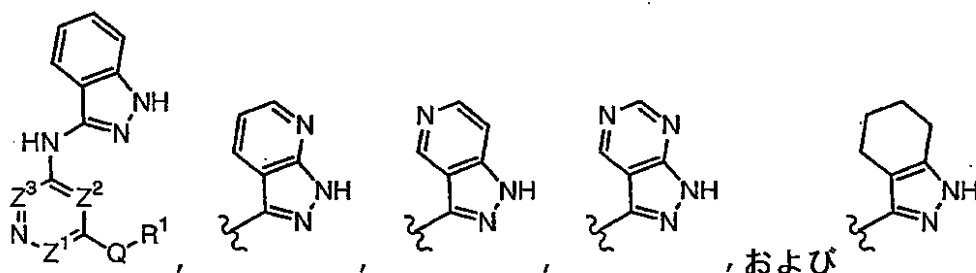
40

50

ミドおよび部分的に不飽和な6員のカルボシクロ環が挙げられる。これらは、ピラゾール含有二環式環系を有する、以下の式IIIの化合物において例証される。

【0127】

【化15】



10

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

20

【0128】

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

【0129】

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

30

【0130】

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

【0131】

式IIIの環D上において、好ましいT-R⁵またはV-Z-R⁵置換基としては、以下が挙げられる：-ハロ、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁₋₆脂肪族基、-OR、-C(O)R、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-OCO(R⁴)₂、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)CO₂R、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、および-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂。ここで、Rは、水素、C₁₋₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択される。より好ましいR⁵置換基としては、以下が挙げられる：-Cl、-Br、-F、-CN、-CF₃、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH₂、-NHAc、-NHSO₂Me、-NHSO₂Et、-NHSO₂(n-プロピル)、-NHSO₂(イソプロピル)、-NHCOEt、-NHCOCH₂NHCH₃、-NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃、-NHCOCH₂N(CH₃)₂、-N

40

50

HCOCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂、-NHCO(シクロプロピル)、-NHCO(イソブチル)、-NHCOCH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCOCH₂CH₂CH₂(モルホリン-4-イル)、-NHCO₂(t-ブチル)、-NH(C₁-₄脂肪族)(例えば、-NHMe)、-N(C₁-₄脂肪族)₂(例えば、-NMe₂)、OH、-O(C₁-₄脂肪族)(例えば、-OMe)、C₁-₄脂肪族(例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、イソプロピル、またはt-ブチル)、および-CO₂(C₁-₄脂肪族)。

【0132】

式IIIIa、IIIIb、IIIIc、またはIIII dの好ましい化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは全てを有する： 10

(a) R^xは、水素、アルキルアミノもしくはジアルキルアミノ、アセトアミド、またはC₁-₄脂肪族基であること；

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

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

(d) R²は、-Rもしくは-T-W-R⁶であり、そしてR²'は、水素であるか、またはR²およびR²'が一緒になって、必要に応じて置換されたベンゾ環を形成すること 20

【0133】

より好ましい式IIIIa、IIIIb、IIIIc、またはIIII dの化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは全てを有する：

(a) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そしてQは、-S-、-NH-、または-CH₂-であること；

(b) 環Dは、5~6員の単環式または8~10員の二環式のアリール環またはヘテロアリール環であること；および

(c) R²は、-Rであり、R²'は、水素であり、ここでRは、水素、C₁-₆脂肪族、フェニル、5~6員のヘテロアリール環、または5~6員の複素環式環から選択されること。 30

【0134】

さらによち好ましい式IIIIa、IIIIb、IIIIc、またはIIII dの化合物は、以下からなる群から選択される特徴の1つ以上、より好ましくは全てを有する：

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

(b) R¹は、T-(環D)であり、ここでTは、原子価結合であり、そして環Dは、5~6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、ここで環Dは、以下：-八口、-CN、-NO₂、-N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₁-₆脂肪族基、-OR、-CO₂R、-CON(R⁴)₂、-OCO(R⁴)₂、-N(R⁴)COR、-N(R⁴)SO₂R、-N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂、または-N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂から選択される1~2個の基で必要に応じて置換され、そしてQは、-S-または-NH-であること；および 40

(c) R²は、水素、または置換もしくは非置換のC₁-₆脂肪族であること。

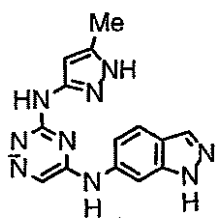
【0135】

代表的な式IIIIの化合物を、以下の表3に示す。

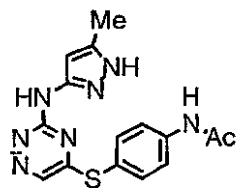
(表3)

【0136】

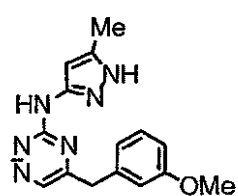
【化16】



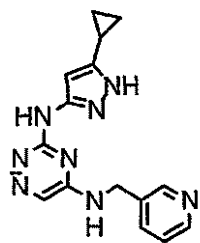
III-1



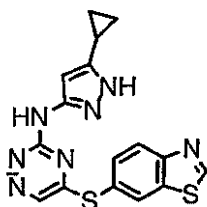
III-2



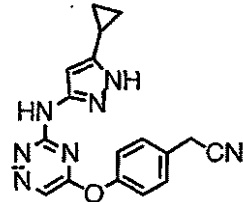
III-3



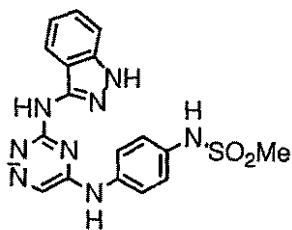
III-4



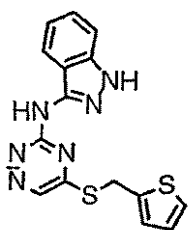
III-5



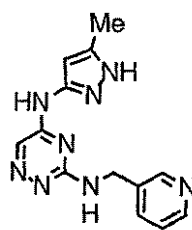
III-6



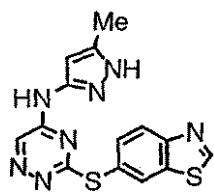
III-7



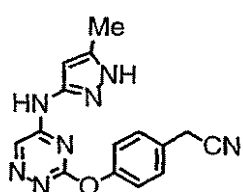
III-8



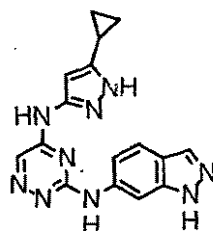
III-9



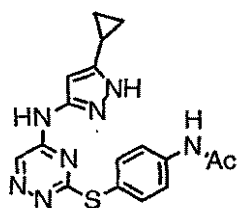
III-10



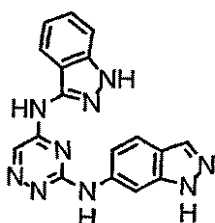
III-11



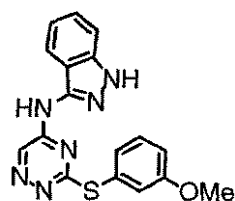
III-12



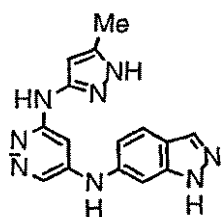
III-13



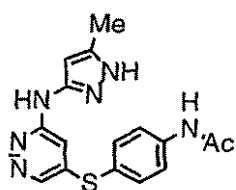
III-14



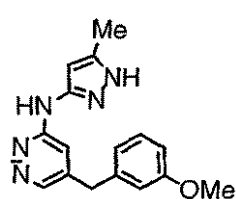
III-15



III-16



III-17

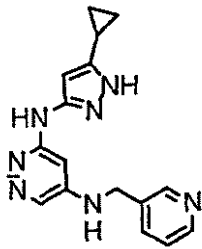


III-18

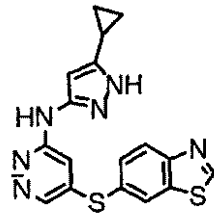
10

20

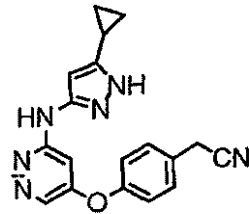
30



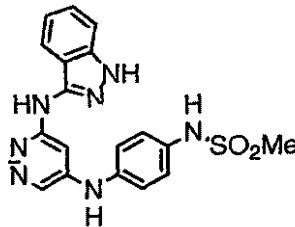
III-19



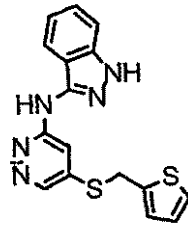
III-20



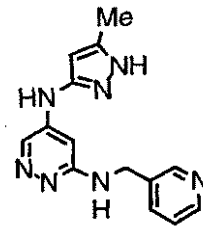
III-21



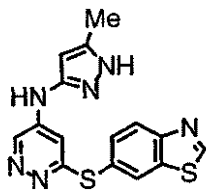
III-22



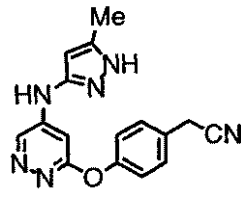
III-23



III-24



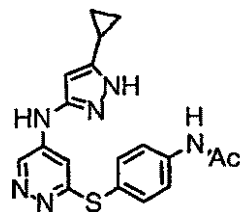
III-25



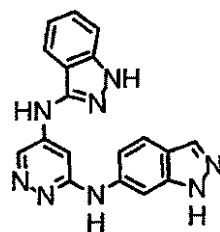
III-26



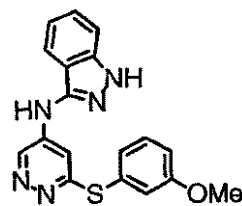
III-27



III-28



III-29



III-30

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

【0137】

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

【0138】

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

【0139】

本発明の別の局面は、GSK-3媒介性疾患を、GSK-3インヒビターを用いて処置ま

10

20

30

40

50

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

【0140】

本発明の1つの局面は、グリコーゲン合成の増強および/または血中のグルコースレベルの低下を必要とする患者において、グリコーゲンの合成を増大し、そして/または血中のグルコースレベルを低下する方法に関し、この方法は、この患者に、治療的有効量の式 I I I の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。別の方法は、過リン酸化 T a u タンパク質の産生の阻害に関し、これは、アルツハイマー病の進行を止めるかまたは遅らせる際に有用である。別の方法は、
- カテニンのリン酸化の阻害に関し、これは、精神分裂病の処置に有用である。

10

【0141】

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

【0142】

別の方法は、生物学的サンプルにおける A u r o r a - 2 活性または G S K - 3 活性の阻害に関し、この方法は、この生物学的サンプルを、A u r o r a - 2 または G S K - 3 を阻害するのに有効な量の、式 I I I の A u r o r a - 2 インヒビターもしくは G S K - 3 インヒビター、またはその薬学的組成物と接触させる工程を包含する。

【0143】

A u r o r a - 2 または G S K - 3 の阻害、あるいはそれにより軽減される疾患の処置に関する上記の方法の各々は、好ましくは、上記のような好ましい式 I I I の化合物を用いて行われる。

20

【0144】

本発明の化合物は一般に、一般スキーム I ~ V I I により例示されるように、類似の化合物について当業者に公知の方法によって、調製され得る。

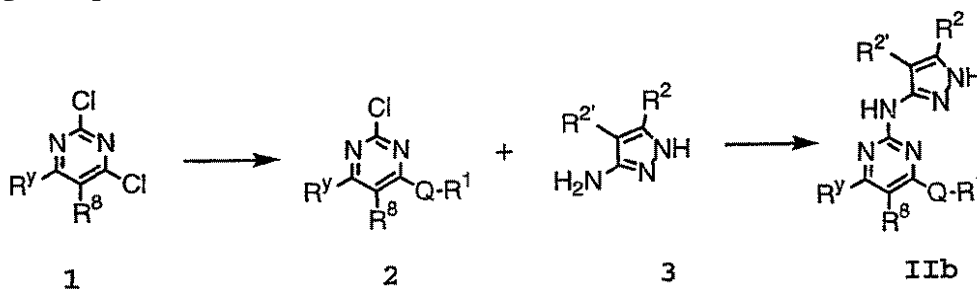
【0145】

(スキーム I)

【0146】

【化17】

30



上記のスキーム I は、式 I I b の化合物の調製のための一般的な経路を示す。ジクロロ中間体 1 (J . I n d i a n . C h e m . S o c . , 6 1 , 6 9 0 - 6 9 3 (1 9 8 4) または J . M e d . C h e m . , 3 7 , 3 8 2 8 - 3 8 3 3 (1 9 9 4) で報告される方法と類似の方法を使用して調製される) は、2つの求核試薬と連続的に反応する: R¹ - Q H は、4位の塩素を置換し、中間体 2 を与える; 次いで、J . M e d . C h e m , 3 8 , 1 4 , 2 7 6 3 - 2 7 7 3 , (1 9 9 5) に記載される手順と類似の手順を使用して、2を、アミノピラゾール(またはアミノインダゾール)で処理して、2位の塩素を置換して、式 I I b の化合物を得る。

40

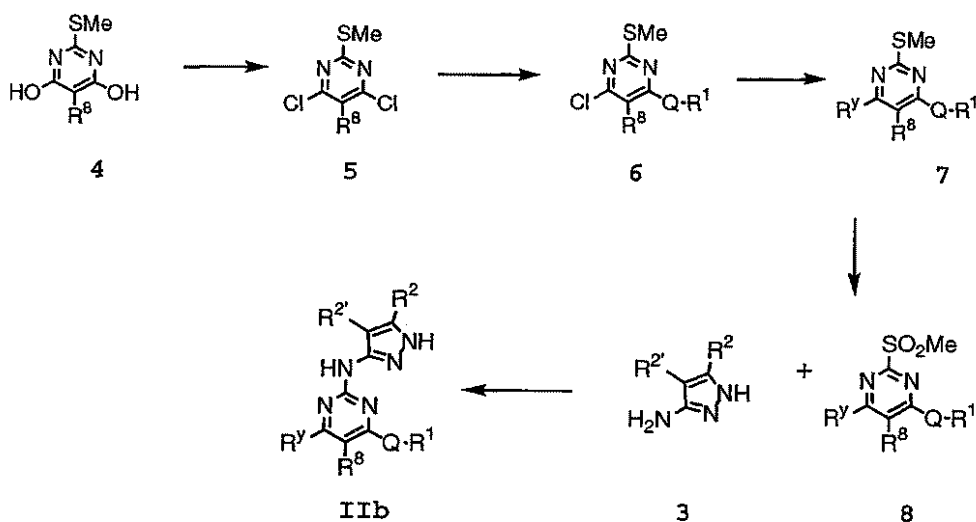
【0147】

(スキーム II)

【0148】

【化18】

50



10

20

30

40

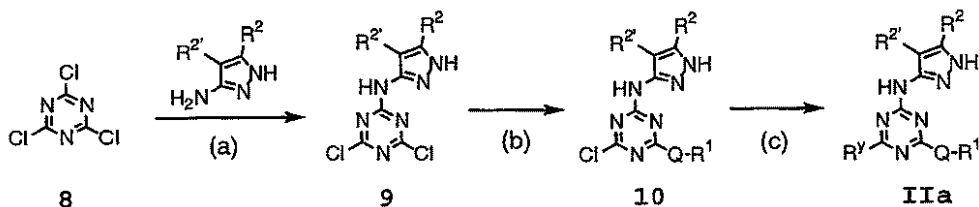
上記のスキーム II は、式 II b の化合物の調製のための一般的な経路を示し、ここで、Q は、N、O または S リンカーであり、そして R^y は、ヘテロ原子を介してピリミジン核に結合した基である。出発物質の 4, 6 - ジヒドロキシ - 2 - メチルスルファニルピリミジン (4) を、J. Med. Chem., 27, 12, 1621 - 1629 (1984) に報告される手順と類似の手順を使用して、調製する。POCl₃ を用いて 4 を塩素化して、ジクロロ中間体 5 を得る。5 の 2 つの塩素を、連続的に適切な R¹ - QH で置換して、化合物 6 を得、次いで、米国特許第 2, 585, 906 号に報告される手順と類似の手順を使用して、R^y - H (アミン、アルコールまたはチオール) で置換して、化合物 7 を得る。あるいは、置換の順序は、始めに R^y - H で置換し、次いで R¹ - QH で置換することにより、逆にしてもよい。次いで、化合物 7 のメチルスルファニル基を、酸化して (例えば、オキソン (oxone) を使用して)、化合物 8 を得、そして得られたメチルスルホニルを、最後に、スキーム I の工程 (b) について上記で記載された方法と実質的に類似の方法によって、アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) のアミノ部分で置換して、式 II b の化合物を得る。

【0149】

(スキーム III)

【0150】

【化19】



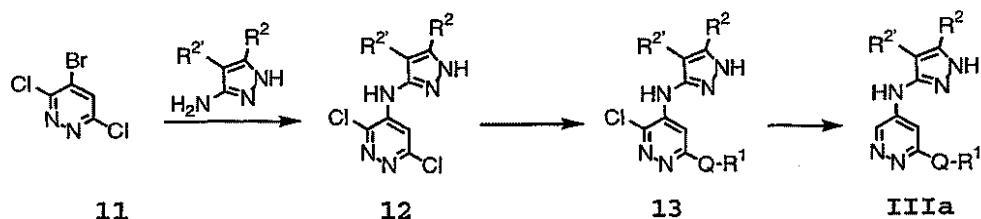
上記のスキーム III は、式 II a の化合物の調製のための一般的な経路を示す。出発物質 8 の 3 つの塩素を、連続的に、(a) アミノピラゾール (またはアミノインダゾール) のアミノ部分で置換して、化合物 9 を得、(b) R¹ - QH 基で置換して、化合物 10 を得、そして (c) J. Indian Chem. Soc., 53, 207 - 208 (1976) に報告される手順と類似の方法を使用して、R^y - H (アミン、アルコールまたはチオール) で置換して、式 II a の化合物を得る。これら 3 つの工程をまた、異なる順序で実施して、式 II a の化合物を得ることができる。

【0151】

(スキーム IV)

【0152】

【化20】



上記のスキームIVは、式IIIaの化合物の調製のための一般的な経路を示す。12を
 提供する、アミノピラゾール（またはアミノインダゾール）での11の処理は、Heterocycles, 51, 5, 1999, 1035-1050に記載される様式と類似の
 様式で実施され得る。Farmaco. Ed. Sci., 27, 1972, 591-600に記載される様式と類似の様式で、R¹-QHで置換することによって、中間体13を
 得る。式IIIaの化合物（ここで、R^xは水素である）の調製について、塩素を、還元
 によって除去し得る。あるいは、式IIIaの化合物（ここで、R^xは水素以外である）
 の調製について、塩素を、当業者に公知の方法によって置換し、種々のR^x置換基を有す
 る化合物を得得る。

10

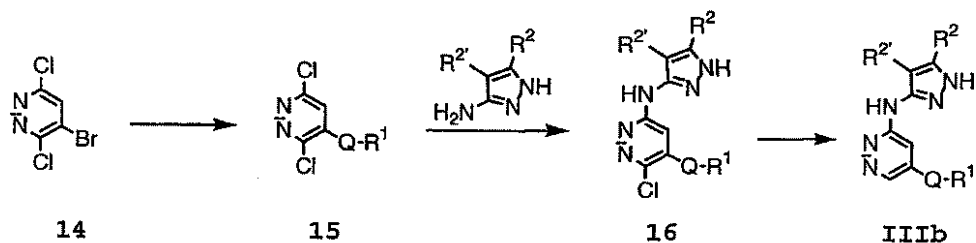
【0153】

(スキームV)

【0154】

【化21】

20



上記のスキームVは、式IIIbの化合物の調製のための一般的な経路を示す。化合物1
 5を与えるR¹-QHでの臭素の置換は、Heterocycles, 51, 5, 1999, 1035-1050に記載される様式と類似の様式で実施され得る。塩素の置換は、
 上記の通りに連続して行われ得る。

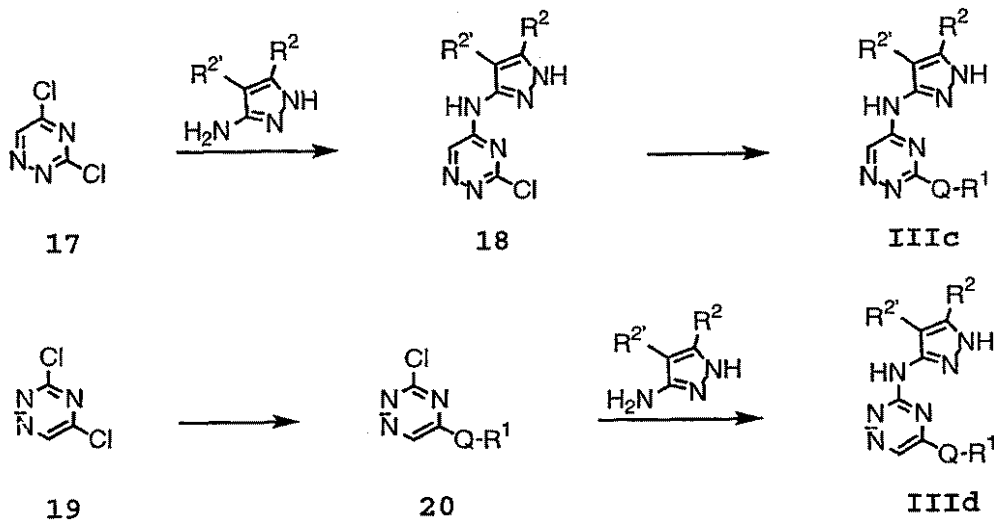
30

【0155】

(スキームVI)

【0156】

【化22】



10

20

30

40

50

上記のスキームVIは、式IIIcおよびIIIdの化合物の調製のための一般的な経路を示す。アミノピラゾール（またはアミノインダゾール）での置換、続くR¹-QHでの置換は、Indian J. Chem. Sect. B, 29, 5, 1990, 435-439に記載される様式と類似の様式で実施され得る。

【0157】

本明細書中に記載される本発明をより十分に理解し得るように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、例示のみの目的であり、いずれの様式でも本発明を限定すると解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

【0158】

（生物学的試験）

プロテインキナーゼインヒビターとしての化合物の活性を、インビトロ、インビボ、または細胞株においてアッセイし得る。インビトロアッセイとしては、活性化プロテインキナーゼのリン酸化活性またはATPase活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、プロテインキナーゼに結合するインヒビターの能力を定量する。インヒビターの結合は、結合前にインヒビターを放射性標識し、インヒビター/プロテインキナーゼ複合体を単離し、そして放射性標識結合の量を決定することによって、測定され得る。あるいは、インヒビターの結合は、競合的実験を実行することにより決定され得、ここで新規なインヒビターが、公知の放射性リガンドに結合されたプロテインキナーゼと共にインキュベートされる。

【0159】

（生物学的試験実施例1）

（GSK-3のインヒビターについてのK_i決定）

化合物を、標準的な結合酵素系（Foxら、(1998) Protein Sci. 7, 2249）を使用して、GSK-3（AA 1-420）活性を阻害するその化合物の能力についてスクリーニングする。100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、300 μM NADH、1 mM DTTおよび1.5% DMSOを含む溶液中で、反応を行う。アッセイ中の基質の最終濃度は、20 μM ATP（Sigma Chemicals, St Louis, MO）および300 μM ペプチド（HSSPHQS (PO₃H₂) EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA）である。反応を、30℃で、20 nM GSK-3を用いて行う。結合酵素系の成分の最終濃度は、2.5 mM ホスホエノールピルベート、300 μM NADH、30 μg/ml ピルベートキナーゼおよび10 μg/ml ラクテートデヒドロゲナーゼである。

【0160】

ATPおよび目的の試験化合物を除く全ての上記の試薬を含むアッセイストック緩衝溶液

を調製する。このアッセイストック緩衝溶液 (175 μ l) を、30 で10分間、0.002 μ M ~ 30 μ M にわたる最終濃度で、目的の試験化合物 (5 μ l) と共に96ウェルプレート中でインキュベートする。代表的に、ドータープレート (daughter plate) 中で、DMSOでの試験化合物の連続希釈 (10 mM の化合物ストックから) を調製することによって、12点滴定を行う。20 μ l のATfを添加することによって (最終濃度20 μ M)、反応を開始する。Molecular Devices Spectramax プレートリーダー (Sunnyvale, CA) を使用して、30 で10分間にわたって、反応速度を得る。K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、この速度データから決定する。

【0161】

10

(生物学的試験実施例2)

(Aurora-2の阻害についてのK_iの決定)

化合物を、標準的な結合酵素アッセイ (Foxら、(1998) Protein Sci. 7, 2249) を使用して、Aurora-2を阻害するその化合物の能力について以下の様式でスクリーニングする。

【0162】

0.1 M HEPES (7.5)、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、25 mM NaCl、2.5 mM ホスホエノールピルベート、300 mM NADH、30 mg/ml ピルベートキナーゼ、10 mg/ml ラクテートデヒドロゲナーゼ、40 mM ATPおよび800 μ M ペプチド (LRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) を含むアッセイストック緩衝溶液に、本発明の化合物のDMSO溶液を、30 μ M の最終濃度になるまで添加する。得られた混合物を、30 で10分間インキュベートした。10 μ L のAurora-2ストック溶液をこのアッセイ中70 nM の最終濃度になるまで添加することによって、反応を開始する。BioRad Ultramark プレートリーダー (Hercules, CA) を使用して、30 で5分間の読み取り時間にわたって、340 nm で吸光度をモニタリングすることによって、反応速度を得る。K_i 値を、インヒビター濃度の関数として、この速度データから決定する。

20

【0163】

本発明者らは、本発明の多数の実施形態を記載してきたが、本発明者らの基本的な構成は、本発明の化合物および方法を使用する他の実施形態を提供するために変更され得ることが明らかである。従って、本発明の範囲は、例示のために示された特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって規定されるべきであることが明らかである。

30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059112 A2(51) International Patent Classification: C07D 403/14,
A61K 31/53, 31/501, A61P 35/00, C07D 403/12, 401/14,
417/14, 409/14(74) Agents: SILVERMAN, Ian et al.: Vertex Pharmaceuti-
cals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242
(US).

(21) International Application Number: PCT/US01/49594

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(22) International Filing Date:
20 December 2001 (20.12.2001)

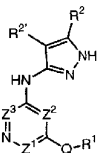
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/257,887 21 December 2000 (21.12.2000) US
60/286,949 27 April 2001 (27.04.2001) US(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BH, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GR,
GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except LS): VERTEX
PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US];
Patent Department, 130 Waverly Street, Cambridge, MA
02139-4242 (US).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): BEBBINGTON,
David [GB/GB]; 6 Linden Close, Newbury, Berkshire
RG141QA (GB); CHARRIER, Jean-Damien [FR/GB];
Vertex Pharmaceuticals Inc., Cottage Wing, Station Road,
Southam, Bishops Cleeve, Oxfordshire CV47 2QB
(GB).Published:
without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/059112 A2

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS



(III)

(57) Abstract: This invention describes novel pyrazole
compounds of formula III, wherein Z¹, Z², and Z³ are described
in the specification; Q is -S-, -O-, -N(R⁵)-, or -CH(R⁵)-; is
T-Ring D, wherein Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring
or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl,
heterocyclyl, and R² and R² are as in the specification. The
compounds are used as described in the specification. The
compounds are useful as protein kinase inhibitors, especially as
inhibitors of Aurora-2 and GSK-3, for treating diseases such as
cancer, diabetes and Alzheimer's disease.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORSCROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority to US Provisional Patent Application 60/257,887 filed December 21, 2000 and US Provisional Patent Application 60/286,949 filed April 27, 2001, the contents of which are incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is in the field of medicinal chemistry and relates to compounds that are protein kinase inhibitors, compositions containing such compounds and methods of use. More particularly, this invention relates to compounds that are inhibitors of Aurora-2 protein kinase. The invention also relates to methods of treating diseases associated with protein kinases, especially diseases associated with Aurora-2, such as cancer.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

The search for new therapeutic agents has been greatly aided in recent years by better understanding of the structure of enzymes and other biomolecules associated with target diseases. One important class of enzymes that has been the subject of extensive study is the protein kinases.

Protein kinases mediate intracellular signal transduction. They do this by effecting a phosphoryl transfer from a nucleoside triphosphate to a protein acceptor that is involved in a signaling pathway. There are a number of kinases and pathways through which

20

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-2-

extracellular and other stimuli cause a variety of cellular responses to occur inside the cell. Examples of such stimuli include environmental and chemical stress signals (e.g. osmotic shock, heat shock, ultraviolet radiation, bacterial endotoxin, H₂O₂), cytokines (e.g. interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor α (TNF- α)), and growth factors (e.g. granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF), and fibroblast growth factor (FGF)). An extracellular stimulus may effect one or more cellular responses related to cell growth, migration, differentiation, secretion of hormones, activation of transcription factors, muscle contraction, glucose metabolism, control of protein synthesis and regulation of cell cycle.

Many diseases are associated with abnormal cellular responses triggered by protein kinase-mediated events. These diseases include autoimmune diseases, inflammatory diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, allergies and asthma, Alzheimer's disease or hormone-related diseases. Accordingly, there has been a substantial effort in medicinal chemistry to find protein kinase inhibitors that are effective as therapeutic agents.

Aurora-2 is a serine/threonine protein kinase that has been implicated in human cancer, such as colon, breast and other solid tumors. This kinase is believed to be involved in protein phosphorylation events that regulate the cell cycle. Specifically, Aurora-2 may play a role in controlling the accurate segregation of chromosomes during mitosis. Misregulation of the cell cycle can lead to cellular proliferation and other abnormalities. In human colon cancer tissue, the aurora-2 protein has been found to be overexpressed. See

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-3-

Bischoff et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 3052-3065; Schumacher et al., *J. Cell Biol.*, 1998, 143, 1635-1646; Kimura et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 13766-13771.

Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) is a
5 serine/threonine protein kinase comprised of α and β
isoforms that are each encoded by distinct genes [Coghlan
et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and
Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000)].
GSK-3 has been implicated in various diseases including
10 diabetes, Alzheimer's disease, CNS disorders such as
manic depressive disorder and neurodegenerative diseases,
and cardiomyocyte hypertrophy [WO 99/65897; WO 00/38675;
and Haq et al., *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117]. These
diseases may be caused by, or result in, the abnormal
15 operation of certain cell signaling pathways in which
GSK-3 plays a role. GSK-3 has been found to
phosphorylate and modulate the activity of a number of
regulatory proteins. These proteins include glycogen
synthase which is the rate limiting enzyme necessary for
20 glycogen synthesis, the microtubule associated protein
Tau, the gene transcription factor β -catenin, the
translation initiation factor eIF2E, as well as ATP
citrate lyase, axin, heat shock factor-1, c-Jun, c-Myc,
c-Myb, CREB, and CBP α . These diverse protein targets
25 implicate GSK-3 in many aspects of cellular metabolism,
proliferation, differentiation and development.

In a GSK-3 mediated pathway that is relevant
for the treatment of type II diabetes, insulin-induced
signaling leads to cellular glucose uptake and glycogen
30 synthesis. Along this pathway, GSK-3 is a negative
regulator of the insulin-induced signal. Normally, the
presence of insulin causes inhibition of GSK-3 mediated

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-4-

phosphorylation and deactivation of glycogen synthase. The inhibition of GSK-3 leads to increased glycogen synthesis and glucose uptake [Klein et al., *PNAS*, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., *Biochem. J.*, 303, 21-26 (1994); Cohen, *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 555-567 (1993); Massillon et al., *Biochem J.* 299, 123-128 (1994)].

However, in a diabetic patient where the insulin response is impaired, glycogen synthesis and glucose uptake fail to increase despite the presence of relatively high blood levels of insulin. This leads to abnormally high blood levels of glucose with acute and long term effects that may ultimately result in cardiovascular disease, renal failure and blindness. In such patients, the normal insulin-induced inhibition of GSK-3 fails to occur. It has also been reported that in patients with type II diabetes, GSK-3 is overexpressed [WO 00/38675]. Therapeutic inhibitors of GSK-3 are therefore potentially useful for treating diabetic patients suffering from an impaired response to insulin.

GSK-3 activity has also been associated with Alzheimer's disease. This disease is characterized by the well-known β -amyloid peptide and the formation of intracellular neurofibrillary tangles. The neurofibrillary tangles contain hyperphosphorylated Tau protein where Tau is phosphorylated on abnormal sites. GSK-3 has been shown to phosphorylate these abnormal sites in cell and animal models. Furthermore, inhibition of GSK-3 has been shown to prevent hyperphosphorylation of Tau in cells [Lovestone et al., *Current Biology* 4, 1077-86 (1994); Brownlees et al., *Neuroreport* 8, 3251-55 (1997)]. Therefore, it is believed that GSK-3 activity may promote generation of the neurofibrillary tangles and the progression of Alzheimer's disease.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-5-

Another substrate of GSK-3 is β -catenin which is degraded after phosphorylation by GSK-3. Reduced levels of β -catenin have been reported in schizophrenic patients and have also been associated with other diseases related to increase in neuronal cell death [Zhong et al., *Nature*, **395**, 698-702 (1998); Takashima et al., *PNAS*, **90**, 7789-93 (1993); Pei et al., *J. Neuropathol. Exp*, **56**, 70-78 (1997)].

As a result of the biological importance of GSK-3, there is current interest in therapeutically effective GSK-3 inhibitors. Small molecules that inhibit GSK-3 have recently been reported [WO 99/65897 (Chiron) and WO 00/38675 (SmithKline Beecham)].

For many of the aforementioned diseases associated with abnormal GSK-3 activity, other protein kinases have also been targeted for treating the same diseases. However, the various protein kinases often act through different biological pathways. For example, certain quinazoline derivatives have been reported recently as inhibitors of p38 kinase (WO 00/12497 to Scios). The compounds are reported to be useful for treating conditions characterized by enhanced p38- α activity and/or enhanced TGF- β activity. While p38 activity has been implicated in a wide variety of diseases, including diabetes, p38 kinase is not reported to be a constituent of an insulin signaling pathway that regulates glycogen synthesis or glucose uptake. Therefore, unlike GSK-3, p38 inhibition would not be expected to enhance glycogen synthesis and/or glucose uptake.

There is a continued need to find new therapeutic agents to treat human diseases. The protein

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-6-

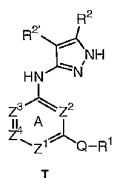
kinases Aurora-2 and GSK-3 are especially attractive targets for the discovery of new therapeutics due to their important roles in cancer and diabetes, respectively.

5

DESCRIPTION OF THE INVENTION

It has now been found that compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof are effective as protein kinase inhibitors, particularly as inhibitors of Aurora-2. These compounds have the general formula I:

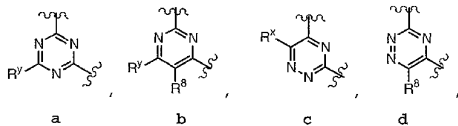
10



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ to Z⁴ are as described below;

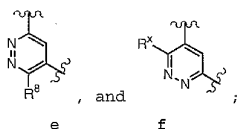
15 Ring A is selected from the group consisting of:



WO 02/059112

PCT/US01/49594

-7-



- R^x is $T-R^3$ or $L-Z-R^3$;
- R^y is $Z-R^{3'}$ or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms, or R^y and R^8 are taken together to form a fused, optionally substituted 5-7 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;
- Q is selected from $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, or $-CH(R^6)-$;
- R^1 is $T-(\text{Ring D})$;
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, $T-R^5$, or $V-Z-R^5$, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by $-R^4$;
- T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain, wherein when Q is $-CH(R^6)-$, a methylene unit of said C_{1-4} alkylidene chain is optionally replaced by $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHCO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$, or $-NHCO_2-$;
- Z is a C_{1-4} alkylidene chain;
- L is $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-N(R^6)SO_2-$, $-SO_2N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-CO-$, $-CO_2-$, $-N(R^6)CO-$, $-N(R^6)C(O)O-$,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

- 8 -

$-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$,
 5 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;

R^2 and $\text{R}^{2'}$ are independently selected from $-\text{R}$, $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$, or
 R^2 and $\text{R}^{2'}$ are taken together with their intervening
 atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or
 10 partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
 substitutable ring carbon of said fused ring formed by
 R^2 and $\text{R}^{2'}$ is independently substituted by halo, oxo,
 $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^7$, or $-\text{V}-\text{R}^6$, and each substitutable ring
 15 nitrogen of said ring formed by R^2 and $\text{R}^{2'}$ is
 independently substituted by R^4 ;

R^3 is selected from $-\text{R}$, $-\text{halo}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$,
 $-\text{COCOR}$, $-\text{COCH}_2\text{COR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$,
 20 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{ aliphatic})$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$;

$\text{R}^{3'}$ is selected from $-\text{halo}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$,
 $-\text{COCH}_2\text{COR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 25 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$
 $\text{aliphatic})$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, or an optionally substituted group
 30 selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl
 ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring
 having 5-10 ring atoms;

each R is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted group selected from C_{1-6}

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-9-

- aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
- 5 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷;
- each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
- 10 -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
- 15 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
- 20 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-,
- 25 -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- each R⁶ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶ groups on the same nitrogen atom are taken together
- 30 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;
- each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-10-

on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and

R⁵ is selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂.

10 As used herein, the following definitions shall apply unless otherwise indicated. The phrase "optionally substituted" is used interchangeably with the phrase "substituted or unsubstituted" or with the term "(un)substituted." Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at 15 each substitutable position of the group, and each substitution is independent of the other.

The term "aliphatic" as used herein means straight-chain, branched or cyclic C₁-C₁₂ hydrocarbons 20 which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation but which are not aromatic. For example, suitable aliphatic groups include substituted or unsubstituted linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof such 25 as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)alkenyl. The terms "alkyl", "alkoxy", "hydroxyalkyl", "alkoxyalkyl", and "alkoxycarbonyl", used alone or as part of a larger moiety includes both straight and branched chains containing one to twelve 30 carbon atoms. The terms "alkenyl" and "alkynyl" used alone or as part of a larger moiety shall include both straight and branched chains containing two to twelve carbon atoms. The term "cycloalkyl" used alone or as

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-11-

part of a larger moiety shall include cyclic C₃-C₁₂ hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation, but which are not aromatic.

5 The terms "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" means alkyl, alkenyl or alkoxy, as the case may be, substituted with one or more halogen atoms. The term "halogen" means F, Cl, Br, or I.

 The term "heteroatom" means nitrogen, oxygen,
10 or sulfur and includes any oxidized form of nitrogen and sulfur, and the quaternized form of any basic nitrogen. Also the term "nitrogen" includes a substitutable nitrogen of a heterocyclic ring. As an example, in a saturated or partially unsaturated ring having 0-3
15 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, the nitrogen may be N (as in 3,4-dihydro-2H-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl) or NR⁺ (as in N-substituted pyrrolidinyl).

 The terms "carbocycle", "carbocyclyl",
20 "carbocyclo", or "carbocyclic" as used herein means an aliphatic ring system having three to fourteen members. The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are optionally substituted.
25 The terms "carbocycle", "carbocyclyl", "carbocyclo", or "carbocyclic" also include aliphatic rings that are fused to one or more aromatic or nonaromatic rings, such as in a decahydronaphthyl or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aliphatic ring.

30 The term "aryl" used alone or as part of a larger moiety as in "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refers to aromatic ring groups having five to fourteen members, such as phenyl, benzyl,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-12-

phenethyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. The term "aryl" also refers to rings that are optionally substituted. The term "aryl" may be used interchangeably with the term "aryl ring". "Aryl" also includes fused polycyclic aromatic ring systems in which an aromatic ring is fused to one or more rings. Examples include 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-anthracyl and 2-anthracyl. Also included within the scope of the term "aryl", as it is used herein, is a group in which an aromatic ring is fused to one or more non-aromatic rings, such as in an indanyl, phenanthridinyl, or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring.

The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" as used herein includes non-aromatic ring systems having five to fourteen members, preferably five to ten, in which one or more ring carbons, preferably one to four, are each replaced by a heteroatom such as N, O, or S. Examples of heterocyclic rings include 3-1H-benzimidazol-2-one, (1-substituted)-2-oxo-benzimidazol-3-yl, 2-tetrahydrofuranyl, 3-tetrahydrofuranyl, 2-tetrahydropyranyl, 3-tetrahydropyranyl, 4-tetrahydropyranyl, [1,3]-dioxalanyl, [1,3]-dithiolanyl, [1,3]-dioxanyl, 2-tetrahydrothiophenyl, 3-tetrahydrothiophenyl, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, 4-morpholinyl, 2-thiomorpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 4-thiomorpholinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-piperidinyl, 4-thiazolidinyl, diazolonyl, N-substituted diazolonyl, 1-phthalimidinyl, benzoxanyl, benzopyrrolidinyl, benzopiperidinyl, benzoxolanyl, benzothiolanyl, and benzothianyl. Also included within the scope of the term

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-13-

"heterocyclyl" or "heterocyclic", as it is used herein, is a group in which a non-aromatic heteroatom-containing ring is fused to one or more aromatic or non-aromatic rings, such as in an indolinyl, chromanyl,

5 phenanthridinyl, or tetrahydroquinolinyl, where the radical or point of attachment is on the non-aromatic heteroatom-containing ring. The term "heterocycle", "heterocyclyl", or "heterocyclic" whether saturated or partially unsaturated, also refers to rings that are
10 optionally substituted.

The term "heteroaryl", used alone or as part of a larger moiety as in "heteroaralkyl" or "heteroarylalkoxy", refers to heteroaromatic ring groups having five to fourteen members. Examples of heteroaryl
15 rings include 2-furanyl, 3-furanyl, N-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-oxadiazolyl, 5-oxadiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-
20 pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-pyrimidyl, 3-pyridazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 5-tetrazolyl, 2-triazolyl, 5-triazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinolinyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl,
25 benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinolinyl, indazolyl, isoindolyl, acridinyl, or benzoisoxazolyl. Also included within the scope of the term "heteroaryl", as it is used herein, is a group in which a heteroatomic ring is fused to one or more aromatic or nonaromatic rings where the
30 radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Examples include tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, and pyrido[3,4-d]pyrimidinyl. The term "heteroaryl" also refers to rings that are

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-14-

optionally substituted. The term "heteroaryl" may be used interchangeably with the term "heteroaryl ring" or the term "heteroaromatic".

- An aryl (including aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including heteroaralkyl and heteroarylalkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl, heteroaryl, aralkyl, or heteroaralkyl group
- 5 include a halogen, $-R^o$, $-OR^o$, $-SR^o$, 1,2-methylene-dioxy, 1,2-ethylenedioxy, protected OH (such as acyloxy), phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, substituted $-CH_2(Ph)$, $-CH_2CH_2(Ph)$, substituted $-CH_2CH_2(Ph)$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^o)_2$, $-NR^oC(O)R^o$, $-NR^oC(O)N(R^o)_2$,
- 15 $-NR^oCO_2R^o$, $-NR^oNR^oC(O)R^o$, $-NR^oNR^oC(O)N(R^o)_2$, $-NR^oNR^oCO_2R^o$, $-C(O)C(O)R^o$, $-C(O)CH_2C(O)R^o$, $-CO_2R^o$, $-C(O)R^o$, $-C(O)N(R^o)_2$, $-OC(O)N(R^o)_2$, $-S(O)_2R^o$, $-SO_2N(R^o)_2$, $-S(O)R^o$, $-NR^oSO_2N(R^o)_2$, $-NR^oSO_2R^o$, $-C(=S)N(R^o)_2$, $-C(=NH)-N(R^o)_2$, $-(CH_2)_yNHC(O)R^o$, $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^o)(R^o)$; wherein R^o is hydrogen, a
- 20 substituted or unsubstituted aliphatic group, an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring, phenyl (Ph), substituted Ph, $-O(Ph)$, substituted $-O(Ph)$, $-CH_2(Ph)$, or substituted $-CH_2(Ph)$; y is 0-6; and V is a linker group. Examples of substituents on the aliphatic
- 25 group or the phenyl ring of R^o include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl,
- 30 hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

An aliphatic group or a non-aromatic heterocyclic ring may contain one or more substituents.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-15-

Examples of suitable substituents on the saturated carbon of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic ring include those listed above for the unsaturated carbon of an aryl or heteroaryl group and the following:

5 =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =N-, =NMHC(O)R^{*}, =NNHCO₂(alkyl), =NNEO₂(alkyl), or =NR^{*}, where each R^{*} is independently selected from hydrogen, an unsubstituted aliphatic group or a substituted aliphatic group. Examples of substituents on the aliphatic group include amino,

10 alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl, halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxy, alkylcarbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

15 Suitable substituents on the nitrogen of a non-aromatic heterocyclic ring include -R^{*}, -N(R^{*})₂, -C(O)R^{*}, -CO₂R^{*}, -C(O)C(O)R^{*}, -C(O)CH₂C(O)R^{*}, -SO₂R^{*}, -SO₂N(R^{*})₂, -C(=S)N(R^{*})₂, -C(=NH)-N(R^{*})₂, and -NR^{*}SO₂R^{*}; wherein R^{*} is hydrogen, an aliphatic group, a substituted aliphatic

20 group, phenyl (Ph), substituted Ph, -O(Ph), substituted -O(Ph), CH₂(Ph), substituted CH₂(Ph), or an unsubstituted heteroaryl or heterocyclic ring. Examples of substituents on the aliphatic group or the phenyl ring include amino, alkylamino, dialkylamino, aminocarbonyl,

25 halogen, alkyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylaminocarbonyloxy, dialkylaminocarbonyloxy, alkoxy, nitro, cyano, carboxy, alkoxy, alkylcarbonyl, hydroxy, haloalkoxy, or haloalkyl.

The term "linker group" or "linker" means an

30 organic moiety that connects two parts of a compound. Linkers are typically comprised of an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, or a chain of atoms, such as an alkylidene chain. The

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-16-

molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200, preferably in the range of 14 to 96 with a length of up to about six atoms. Examples of linkers include a saturated or unsaturated C₁₋₆ alkyldiene chain

5 which is optionally substituted, and wherein one or two saturated carbons of the chain are optionally replaced by -C(O)-, -C(O)C(O)-, -CONH-, -CONHNH-, -CO₂-, -OC(O)-, -NHCO₂-, -O-, -NHCONH-, -OC(O)NH-, -NHNH-, -NHCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -SO₂NH-, or -NHSO₂-.

10 The term "alkyldiene chain" refers to an optionally substituted, straight or branched carbon chain that may be fully saturated or have one or more units of unsaturation. The optional substituents are as described above for an aliphatic group.

15 A combination of substituents or variables is permissible only if such a combination results in a stable or chemically feasible compound. A stable compound or chemically feasible compound is one in which the chemical structure is not substantially altered when
20 kept at a temperature of 40 °C or less, in the absence of moisture or other chemically reactive conditions, for at least a week.

Unless otherwise stated, structures depicted herein are also meant to include all stereochemical forms
25 of the structure; i.e., the R and S configurations for each asymmetric center. Therefore, single stereochemical isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. Unless otherwise stated, structures
30 depicted herein are also meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structures except for the replacement of a

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-17-

hydrogen by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon by a ¹³C- or ¹⁴C-enriched carbon are within the scope of this invention.

Compounds of formula I or salts thereof may be formulated into compositions. In a preferred embodiment, the composition is a pharmaceutical composition. In one embodiment, the composition comprises an amount of the protein kinase inhibitor effective to inhibit a protein kinase, particularly Aurora-2, in a biological sample or in a patient. In another embodiment, compounds of this invention and pharmaceutical compositions thereof, which comprise an amount of the protein kinase inhibitor effective to treat or prevent an Aurora-2-mediated condition and a pharmaceutically acceptable carrier, adjuvant, or vehicle, may be formulated for administration to a patient.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

The term "Aurora-2-mediated condition" or "disease", as used herein, means any disease or other deleterious condition in which Aurora is known to play a role. The term "Aurora-2-mediated condition" or "disease" also means those diseases or conditions that are alleviated by treatment with an Aurora-2 inhibitor. Such conditions include, without limitation, cancer. The term "cancer" includes, but is not limited to the following cancers: colon, breast, stomach, and ovarian.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-18-

Another aspect of the invention relates to inhibiting Aurora-2 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 inhibitor of formula I, or a
5 composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said
10 compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a
15 therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof.

The term "GSK-3-mediated condition" or "disease", as used herein, means any disease or other deleterious condition or state in which GSK-3 is known to
20 play a role. Such diseases or conditions include, without limitation, diabetes, Alzheimer's disease, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, AIDS-associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), schizophrenia, cardiomyocyte
25 hypertrophy, reperfusion/ischemia, and baldness.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a
30 therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-19-

hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for
5 treating schizophrenia.

Another aspect of the invention relates to inhibiting GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with a GSK-3 inhibitor of formula I.

10 Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula I or a composition comprising said compound.

The term "pharmaceutically acceptable carrier, 15 adjuvant, or vehicle" refers to a non-toxic carrier, adjuvant, or vehicle that may be administered to a patient, together with a compound of this invention, and which does not destroy the pharmacological activity thereof.

20 The term "patient" includes human and veterinary subjects.

The term "biological sample", as used herein, includes, without limitation, cell cultures or extracts thereof; preparations of an enzyme suitable for in vitro 25 assay; biopsied material obtained from a mammal or extracts thereof; and blood, saliva, urine, feces, semen, tears, or other body fluids or extracts thereof.

The amount effective to inhibit protein kinase, for example, Aurora-2 and GSK-3, is one that measurably 30 inhibits the kinase activity where compared to the activity of the enzyme in the absence of an inhibitor. Any method may be used to determine inhibition, such as,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-20-

for example, the Biological Testing Examples described below.

Pharmaceutically acceptable carriers that may be used in these pharmaceutical compositions include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat.

The compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intraperitoneally or intravenously.

Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension. These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-21-

solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as carboxymethyl cellulose or similar dispersing agents which are commonly used in the formulation of pharmaceutically acceptable dosage forms including emulsions and suspensions. Other commonly used surfactants, such as Tweens, Spans and other emulsifying agents or bioavailability enhancers which are commonly used in the manufacture of pharmaceutically acceptable solid, liquid, or other dosage forms may also be used for the purposes of formulation.

The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. In the case of tablets for oral use, carriers commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried cornstarch. When

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-22-

aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or coloring agents may also be added.

5 Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These can be prepared by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature
10 but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially
15 when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

20 Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation (see above) or in a suitable enema formulation. Topically-transdermal patches may also be used.

For topical applications, the pharmaceutical
25 compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid
30 petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion or

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-23-

cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, 5 cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

For ophthalmic use, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, 10 as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

15 The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, 20 employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

In addition to the compounds of this invention, 25 pharmaceutically acceptable derivatives or prodrugs of the compounds of this invention may also be employed in compositions to treat or prevent the above-identified diseases or disorders.

A "pharmaceutically acceptable derivative or 30 prodrug" means any pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of an ester or other derivative of a compound of this invention which, upon administration to a recipient, is capable of providing, either directly or

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-24-

indirectly, a compound of this invention or an inhibitorily active metabolite or residue thereof. Particularly favored derivatives or prodrugs are those that increase the bioavailability of the compounds of this invention when such compounds are administered to a patient (e.g., by allowing an orally administered compound to be more readily absorbed into the blood) or which enhance delivery of the parent compound to a biological compartment (e.g., the brain or lymphatic system) relative to the parent species.

Pharmaceutically acceptable prodrugs of the compounds of this invention include, without limitation, esters, amino acid esters, phosphate esters, metal salts and sulfonate esters.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of this invention include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic and organic acids and bases. Examples of suitable acid salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, formate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, glycolate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, malonate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, nitrate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, phosphate, picrate, pivalate, propionate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate. Other acids, such as oxalic, while not in themselves pharmaceutically acceptable, may be employed in the preparation of salts useful as intermediates in

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-25-

obtaining the compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

Salts derived from appropriate bases include alkali metal (e.g., sodium and potassium), alkaline earth metal (e.g., magnesium), ammonium and $N^+(C_{1-4} \text{ alkyl})_4$ salts. This invention also envisions the quaternization of any basic nitrogen-containing groups of the compounds disclosed herein. Water or oil-soluble or dispersible products may be obtained by such quaternization.

The amount of the protein kinase inhibitor that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the patient treated and the particular mode of administration. Preferably, the compositions should be formulated so that a dosage of between 0.01 - 100 mg/kg body weight/day of the inhibitor can be administered to a patient receiving these compositions.

It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, and the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated. The amount of the inhibitor will also depend upon the particular compound in the composition.

Depending upon the particular protein kinase-mediated condition to be treated or prevented, additional therapeutic agents, which are normally administered to treat or prevent that condition, may be administered together with the inhibitors of this invention. For example, in the treatment of cancer other

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-26-

chemotherapeutic agents or other anti-proliferative agents may be combined with the Aurora-2 inhibitors of this invention to treat cancer. These agents include, without limitation, adriamycin, dexamethasone, 5 vincristine, cyclophosphamide, fluorouracil, topotecan, taxol, interferons, and platinum derivatives.

Other examples of agents the inhibitors of this invention may also be combined with include, without limitation, agents for treating diabetes such as insulin 10 or insulin analogues, in injectable or inhalation form, glitazones, alpha glucosidase inhibitors, biguanides, insulin sensitizers, and sulfonyl ureas; anti-inflammatory agents such as corticosteroids, TNF blockers, IL-1 RA, azathioprine, cyclophosphamide, and 15 sulfasalazine; immunomodulatory and immunosuppressive agents such as cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, interferons, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, and sulfasalazine; neurotrophic factors such as acetylcholinesterase 20 inhibitors, MAO inhibitors, interferons, anti-convulsants, ion channel blockers, riluzole, and anti-Parkinsonian agents; agents for treating cardiovascular disease such as beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, nitrates, calcium channel blockers, and statins; agents 25 for treating liver disease such as corticosteroids, cholestyramine, interferons, and anti-viral agents; agents for treating blood disorders such as corticosteroids, anti-leukemic agents, and growth factors; and agents for treating immunodeficiency 30 disorders such as gamma globulin.

Those additional agents may be administered separately from the protein kinase inhibitor-containing composition, as part of a multiple dosage regimen.

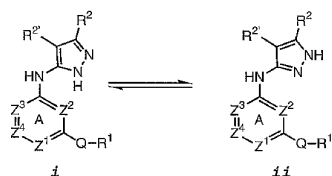
WO 02/059112

PCT/US01/49594

-27-

Alternatively, those agents may be part of a single dosage form, mixed together with the protein kinase inhibitor of this invention in a single composition.

Compounds of this invention may exist in alternative tautomeric forms, as in tautomers *i* and *ii* shown below. Unless otherwise indicated, the representation of either tautomer is meant to include the other.



Preferred R^x groups, when present, include

10 hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group such as methyl, ethyl, cyclopropyl, or isopropyl.

Preferred R^y groups, when present, include $Z-R^{3'}$ or an optionally substituted group selected from C_{1-6}

15 aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, wherein Z is a methylene and $R^{3'}$ is $-N(R^4)_2$, $-OR$, or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-

20 atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms. Preferred R^y groups include 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl rings, such as 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, or piperazinyl; C_{1-6} aliphatic, such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or *t*-butyl; alkoxyalkylamino such

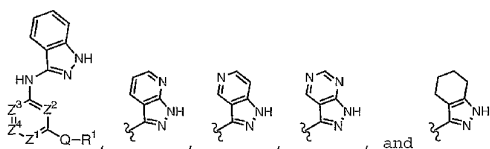
WO 02/059112

PCT/US01/49594

-28-

as methoxyethylamino; alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl; alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino; alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy; acetamido; and optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

R^2 and $R^{2'}$ may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring, wherein said fused ring is optionally substituted. These are exemplified in the following formula I compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the $R^2/R^{2'}$ fused ring include one or more of the following: -halo, $-N(R^4)_2$, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ haloalkyl, $-NO_2$, $-O(C_{1-3}$ alkyl), $-CO_2(C_{1-3}$ alkyl), $-CN$, $-SO_2(C_{1-3}$ alkyl), $-SO_2NH_2$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ alkyl), $-NHC(O)(C_{1-3}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, and $-CO(C_{1-3}$ alkyl), wherein the $(C_{1-3}$ alkyl) is most preferably methyl.

When the pyrazole ring system is monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen, C_{1-4} aliphatic, alkoxycarbonyl, (un)substituted phenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminocarbonyl, mono- or

WO 02/059112

PCT/US01/49594

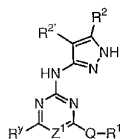
-29-

dialkylaminocarbonyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, phenylaminocarbonyl, and (N-heterocyclyl)carbonyl. Examples of such preferred R² substituents include methyl, cyclopropyl, ethyl, isopropyl, propyl, t-butyl, cyclopentyl, phenyl, CO₂H, CO₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂NHCOOC(CH₃)₃, CONHCH(CH₃)₂, CONHCH₂CH=CH₂, CONHCH₂CH₂OCH₃, CONHCH₂Ph, CONH(cyclohexyl), CON(Et)₂, CON(CH₃)CH₂Ph, CONH(n-C₃H₇),

10 CON(Et)CH₂CH₂CH₃, CONHCH₂CH(CH₃)₂, CON(n-C₃H₇)₂, CO(3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl), CONH(3-tolyl), CONH(4-tolyl), CONHCH₃, CO(morpholin-1-yl), CO(4-methylpiperazin-1-yl), CONHCH₂CH₂OH, CONH₂, and CO(piperidin-1-yl). A preferred R^{2'} group is hydrogen.

15 Preferred Q groups of formula I include -S-, -NH-, and -CH₂-. More preferred Q groups of formula I include -S- and -NH-.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula II:



II

20 or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ is nitrogen or CR⁸;

R^y is Z-R³¹ or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having

25 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-30-

- ring atoms, or R⁷ and R⁸ are taken together to form a fused, optionally substituted 5-7 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;
- 5 Q is selected from -N(R⁴)-, -O-, -S-, or -CH(R⁶)-;
- R¹ is T-(Ring D);
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- 15 T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain, wherein when Q is -CH(R⁶)-, a methylene unit of said C₁₋₄ alkylidene chain is optionally replaced by -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, or -NHCO₂-;
- 20 Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;
- L is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- 30 R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-31-

selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by R⁴;

R³ is selected from -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR, -N(R⁷)CO₂(C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, -OC(=O)N(R⁷)₂, or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R is independently selected from hydrogen or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷, -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂, or -SO₂R⁷;

each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;

V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

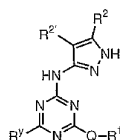
-32-

- $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;
- 5 W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
- 10 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;
 each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
- 15 heterocyclyl or heteroaryl ring;
 each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the
 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
- 20 heteroaryl ring; and
 R^8 is selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally
 substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$,
- 25 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$; provided that when Q is $-\text{NH}-$ and R^y and
 R^8 are taken together to form a fused ring, R^1 is other
 than a pyrazol-3-yl ring or a pyrazol-3-yl-containing
 bicyclic ring system.
- 30 Another embodiment of this invention relates to
 compounds of formula **IIa**:

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-33-



IIa

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

R^y is $Z-R^{3'}$ or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

Q is selected from $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, or $-CH(R^6)-$;

R^4 is T-(Ring D);

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, $T-R^5$, or $V-Z-R^5$, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by $-R^4$;

T is a valence bond or a C_{1-4} alkylidene chain, wherein when Q is $-CH(R^6)-$, a methylene unit of said C_{1-4} alkylidene chain is optionally replaced by $-O-$, $-S-$, $-N(R^4)-$, $-CO-$, $-CONH-$, $-NHCO-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)NH-$, or $-NHCO_2-$;

Z is a C_{1-4} alkylidene chain;

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

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-34-

- $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
 5 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;
- R^2 and $\text{R}^{2'}$ are independently selected from $-\text{R}$, $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$, or
 R^2 and $\text{R}^{2'}$ are taken together with their intervening
 atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or
 partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
 10 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
 substitutable ring carbon of said fused ring formed by
 R^2 and $\text{R}^{2'}$ is independently substituted by halo, oxo,
 $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^7$, or $-\text{V}-\text{R}^6$, and each substitutable ring
 nitrogen of said ring formed by R^2 and $\text{R}^{2'}$ is
 15 independently substituted by R^4 ;
- R^3 is selected from $-\text{halo}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$,
 $-\text{COCH}_2\text{COR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$
 aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$,
 20 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, or an optionally substituted group
 selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl
 ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring
 having 5-10 ring atoms;
- 25 each R is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted group selected from C_{1-6}
 aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10
 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
 atoms;
- 30 each R^4 is independently selected from $-\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$,
 $-\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$,
 or $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-35-

- each R^5 is independently selected from -R, halo, -OR,
 -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
 -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 5 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;
- V is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
 -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-,
 10 -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-,
 -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,
 -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- 15 W is -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-,
 -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-,
 -C(R⁶)OC(O)-, -C(R⁶)OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)CO-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-,
 -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-,
 20 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-, or -CON(R⁶)-;
- each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R^6
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 25 heterocyclyl or heteroaryl ring; and
- each R^7 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R^7
 on the same nitrogen are taken together with the
 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 30 heteroaryl ring.
- Preferred R^2 groups of formula IIa include Z-R³
 or an optionally substituted group selected from C₁₋₆
 aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6

WO 02/059112

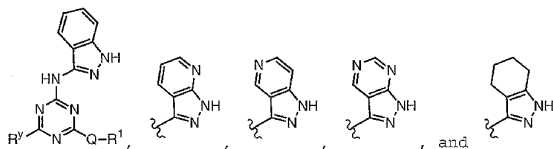
PCT/US01/49594

-36-

membered heteroaryl, wherein Z is a methylene and R^{3'} is -N(R⁴)₂, -OR, or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring

5 atoms. Examples of preferred R^{3'} groups include 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

15 The R² and R^{3'} groups of formula IIa may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclo ring. 20 These are exemplified in the following formula IIa compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the R²/R^{3'} fused ring of formula IIa include one or more of the following:

25 -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-37-

alkyl), $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, and $-\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, wherein the $(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ is a
 straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably,

5 the $(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$ group is methyl.

When the pyrazole ring system of formula **IIa** is
 monocyclic, preferred R^2 groups include hydrogen or a
 substituted or unsubstituted group selected from aryl,
 heteroaryl, or a C_{1-6} aliphatic group. Examples of such
 10 preferred R^2 groups include H, methyl, ethyl, propyl, ,
 cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl,
 methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^3 group
 is hydrogen.

When Ring D of formula **IIa** is monocyclic,
 15 preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl,
 pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula **IIa** is bicyclic,
 preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl,
 tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl,
 20 indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl,
 benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl,
 cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl,
 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula **IIa**, preferred T-R^5 or
 25 V-Z-R^5 substituents include -halo, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$,
 $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, and
 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, wherein R is selected from
 30 hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered
 heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.
 More preferred R^5 substituents include $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONHEt}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHAc}$, $-\text{NHSO}_3\text{Me}$,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-38-

-NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt,
 -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂,
 -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂,
 -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-
 5 yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-
 4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NMe,
 -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic)
 such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl,
 cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄
 10 aliphatic).

Preferred formula IIa compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^y is Z-R^{3'} or an optionally substituted group
 15 selected from C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, wherein Z is a methylene and R^{3'} is -N(R⁴)₂, -OR, or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a
 20 heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10
 25 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (d) R² is -R or -T-W-R⁶ and R^{2'} is hydrogen, or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

More preferred compounds of formula IIa have
 30 one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-39-

- (a) R^y is an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Q is -S-, -NH-, or -CH₂-;
- (c) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (d) R² is -R and R^{2'} is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Even more preferred compounds of formula IIa have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, and Q is -S- or -NH-; and
- (c) R² is hydrogen or a substituted or unsubstituted C₁₋₆ aliphatic, and L is -O-, -S-, or -NH-.

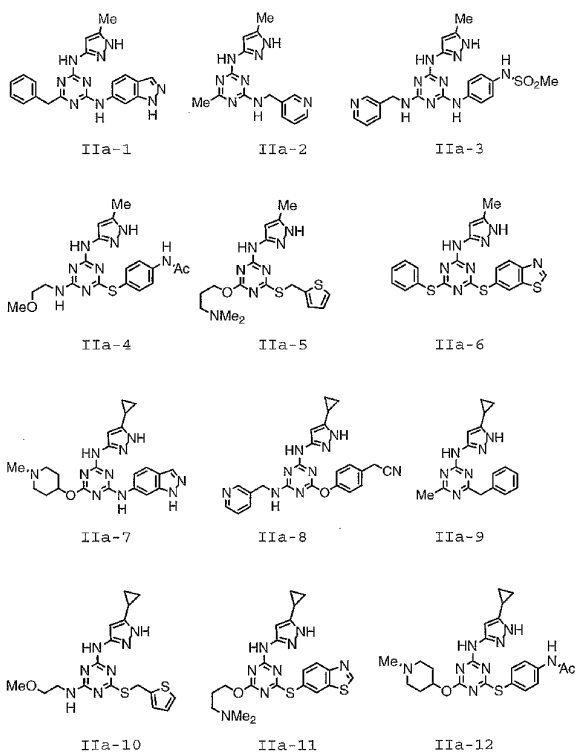
Representative compounds of formula IIa are shown below in Table 1.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-40-

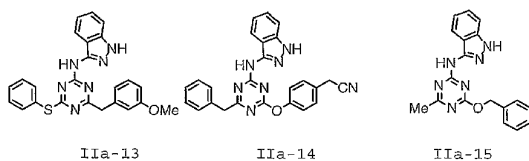
Table 1.



WO 02/059112

PCT/US01/49594

-41-



In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIa and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIa or a pharmaceutical composition thereof.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIa or a composition comprising said compound.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula IIa or a pharmaceutical composition thereof.

One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-42-

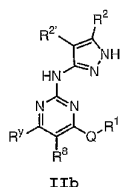
IIa or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula IIa or a composition comprising said compound.

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula IIa, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula IIa, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula IIb:



WO 02/059112

PCT/US01/49594

-43-

or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

- R^y is Z-R^{3'} or an optionally substituted group selected from C₁₋₈ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms, or R^y and R⁸ are taken together to form a fused, optionally substituted 5-7 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;
- Q is selected from -N(R⁴)-, -O-, -S-, or -CH(R⁶)-;
- R¹ is T-(Ring D);
- Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain, wherein when Q is -CH(R⁶)-, a methylene unit of said C₁₋₄ alkylidene chain is optionally replaced by -O-, -S-, -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, or -NHCO₂-;
- Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;
- L is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-, -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-44-

$-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;

R^2 and $\text{R}^{2'}$ are independently selected from $-\text{R}$, $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$, or
 R^2 and $\text{R}^{2'}$ are taken together with their intervening

5 atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by
 R^2 and $\text{R}^{2'}$ is independently substituted by halo, oxo,
 10 $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}^7$, or $-\text{V}-\text{R}^6$, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R^2 and $\text{R}^{2'}$ is independently substituted by R^4 ;

R^3 is selected from $-\text{halo}$, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$,
 $-\text{COCH}_2\text{COR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 15 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$
 aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, or an optionally substituted group
 20 ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted group selected from C_{1-6}
 aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10
 25 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;

each R^4 is independently selected from $-\text{R}^7$, $-\text{COR}^7$,
 $-\text{CO}_2(\text{optionally substituted } \text{C}_{1-6} \text{ aliphatic})$, $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$,
 or $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

30 each R^5 is independently selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2(\text{optionally substituted } \text{C}_{1-6} \text{ aliphatic})$,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-45-

- $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$;
V is $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$,
5 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, or
10 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$;
W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}_2-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$,
15 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$,
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$, or $-\text{CON}(\text{R}^6)-$;
each R^6 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6
groups on the same nitrogen atom are taken together
20 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
heterocyclyl or heteroaryl ring;
each R^7 is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, or two R^7
on the same nitrogen are taken together with the
25 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
heteroaryl ring; and
 R^8 is selected from $-\text{R}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{COCOR}$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally
substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$,
30 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, or
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$; provided that when Q is $-\text{NH}-$ and R^7 and
 R^8 are taken together to form a fused ring, R^1 is other

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-46-

than a pyrazol-3-yl ring or a pyrazol-3-yl-containing bicyclic ring system.

Preferred R^Y groups of formula IIb include Z-R^{3'} or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, wherein Z is a methylene and R^{3'} is -N(R⁴)₂, -OR, or an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms..

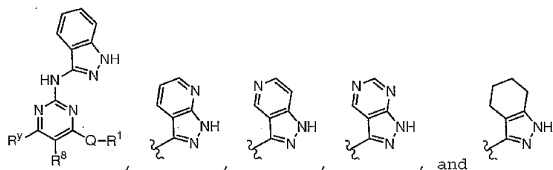
Examples of preferred R^Y groups include 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino such as methoxyethylamino, alkoxyalkyl such as methoxymethyl or methoxyethyl, alkyl- or dialkylamino such as ethylamino or dimethylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy such as dimethylaminopropoxy, acetamido, optionally substituted phenyl such as phenyl or halo-substituted phenyl.

The R² and R^{2'} groups of formula IIb may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula IIb compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-47-



Preferred substituents on the R²/R^{2'} fused ring of formula **IIb** include one or more of the following:

- halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂,
 5 -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl),
 -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

- When the pyrazole ring system of formula **IIb** is
 10 monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, , cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl,
 15 methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When Ring D of formula **IIb** is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

- 20 When Ring D of formula **IIb** is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, iscindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl,
 25 cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-48-

On Ring D of formula **IIB**, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CONH(R⁴), -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂,
 5 -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, and -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN,
 10 -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHET, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂,
 15 -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄
 20 aliphatic).

When R^y and R^z are taken together to form a fused ring, preferred rings formed by R^y and R^z include 5-6 membered unsaturated or partially unsaturated rings having 0-2 heteroatoms. More preferred fused rings
 25 formed by R^y and R^z include benzo, cyclohexo, and pyrido.

Preferred R⁸ groups of formula **IIB**, when present, include R, OR, and N(R⁴)₂. Examples of preferred R⁸ include methyl, ethyl, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (piperidin-1-yl)CH₂CH₂O, and NH₂CH₂CH₂O.
 30

Preferred formula **IIB** compounds have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-49-

- (a) R^Y is $Z-R^{3'}$ or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl, wherein Z is a methylene and $R^{3'}$ is $-N(R^4)_2$, $-OR$, or an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring atoms;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (d) R^2 is $-R$ or $-T-W-R^6$ and $R^{2'}$ is hydrogen, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

More preferred compounds of formula IIb have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- (a) R^Y is an optionally substituted group selected from C_{1-6} aliphatic, 5-6 membered heterocyclyl, phenyl, or 5-6 membered heteroaryl;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Q is $-S-$, $-NH-$, or $-CH_2-$;
- (c) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (d) R^2 is $-R$ and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Even more preferred compounds of formula IIb have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

WO 02/059112

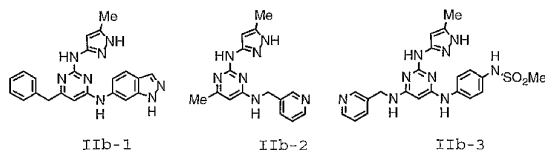
PCT/US01/49594

-50-

- (a) R^y is selected from 2-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, t-butyl, alkoxyalkylamino, alkoxyalkyl, alkyl- or dialkylamino, alkyl- or dialkylaminoalkoxy, acetamido, optionally substituted phenyl, or methoxymethyl, or R^y and R^e are taken together to form a 5-6 membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-CO_2R$, $-CONH(R^4)$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$, and Q is -S- or -NH-;
- (c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted C_{1-6} aliphatic, and L is -O-, -S-, or -NH-.

Representative compounds of formula IIb are shown below in Table 2.

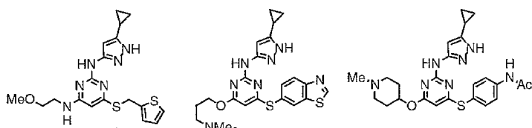
Table 2.



WO 02/059112

PCT/US01/49594

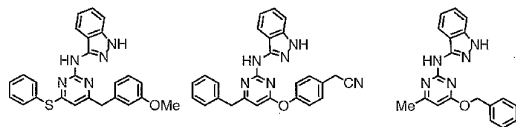
-51-



IIb-4

IIb-5

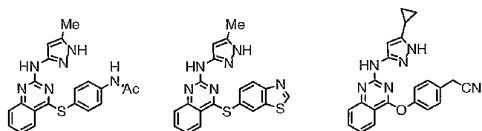
IIb-6



IIb-7

IIb-8

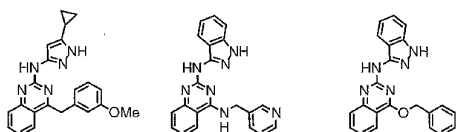
IIb-9



IIb-10

IIb-11

IIb-12



IIb-13

IIb-14

IIb-15

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula IIb and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-52-

disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula **IIb** or a pharmaceutical composition thereof.

5 Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula **IIb** or a composition comprising said
10 compound.

 Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a
15 therapeutically effective amount of a compound of formula **IIb** or a pharmaceutical composition thereof.

 One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof,
20 which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula **IIb** or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of
25 hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

30 Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula **IIb** or a composition comprising said compound.

WO 02/059112

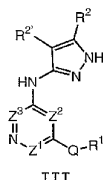
PCT/US01/49594

-53-

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula **IIb**, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula **IIb**, as described above.

Another embodiment of this invention relates to compounds of formula **III**:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ is nitrogen or CR⁸, Z² is nitrogen or CH, and Z³ is nitrogen or CR⁸, provided that one of Z¹ and Z³ is nitrogen;

R^x is T-R³ or L-Z-R³;

Q is selected from -N(R⁴)-, -O-, -S-, or -CH(R⁶)-;

R¹ is T-(Ring D);

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl,

heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-54-

- heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each
- 5 substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;
- T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain, wherein when Q is -CH(R⁶)-, a methylene unit of said C₁₋₄ alkylidene chain is optionally replaced by -O-, -S-,
- 10 -N(R⁴)-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO₂-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)NH-, or -NHCO₂-;
- Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;
- L is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CO-, -CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
- 15 -N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-, -C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-, -C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-, -C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
- 20 -C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;
- R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or R² and R^{2'} are taken together with their intervening atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
- 25 selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of said fused ring formed by R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo, -CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is
- 30 independently substituted by R⁴;
- R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-55-

- $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ aliphatic}), -\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2, -\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2,$
 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}, -\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2, -\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2, -\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}, \text{ or}$
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2;$
- each R is independently selected from hydrogen or an
 5 optionally substituted group selected from C_{1-6}
 aliphatic, C_{6-10} aryl, a heteroaryl ring having 5-10
 ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
 atoms;
- each R^4 is independently selected from $-\text{R}^7, -\text{COR}^7,$
 10 $-\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic), $-\text{CON}(\text{R}^7)_2,$
 or $-\text{SO}_2\text{R}^7;$
- each R^5 is independently selected from $-\text{R}, \text{halo}, -\text{OR},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}, -\text{CO}_2\text{R}, -\text{COCOR}, -\text{NO}_2, -\text{CN}, -\text{S}(\text{O})\text{R}, -\text{SO}_2\text{R}, -\text{SR},$
 $-\text{N}(\text{R}^4)_2, -\text{CON}(\text{R}^4)_2, -\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2, -\text{OC}(=\text{O})\text{R}, -\text{N}(\text{R}^4)\text{COR},$
 15 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (optionally substituted C_{1-6} aliphatic),
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2, -\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2, -\text{C}=\text{N}-\text{OR}, -\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2,$
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2, -\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}, \text{ or } -\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2;$
- V is $-\text{O}-, -\text{S}-, -\text{SO}-, -\text{SO}_2-, -\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2-, -\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-,$
 $-\text{N}(\text{R}^5)-, -\text{CO}-, -\text{CO}_2-, -\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}-, -\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{O}-,$
 20 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CON}(\text{R}^5)-, -\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-, -\text{N}(\text{R}^5)\text{N}(\text{R}^5)-,$
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-, -\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-, -\text{C}(\text{R}^5)_2\text{O}-, -\text{C}(\text{R}^5)_2\text{S}-,$
 $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{SO}-, -\text{C}(\text{R}^5)_2\text{SO}_2-, -\text{C}(\text{R}^5)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-, -\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)-,$
 $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-, -\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{O}-, -\text{C}(\text{R}^5)=\text{NN}(\text{R}^5)-,$
 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}-\text{O}-, -\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)\text{N}(\text{R}^5)-, -\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)-, \text{ or}$
 25 $-\text{C}(\text{R}^5)_2\text{N}(\text{R}^5)\text{CON}(\text{R}^5)-;$
- W is $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-, -\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-, -\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-, -\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-,$
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-, -\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-, -\text{CO}-, -\text{CO}_2-,$
 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-, -\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-, -\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-,$
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-, -\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-, -\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-,$
 30 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-, -\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-,$
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-, \text{ or } -\text{CON}(\text{R}^6)-;$
- each R^6 is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C_{1-4} aliphatic group, or two R^6

WO 02/059112

PCT/US01/49594

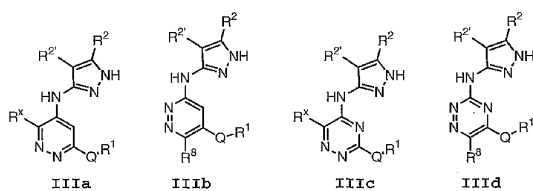
-56-

groups on the same nitrogen atom are taken together with the nitrogen atom to form a 5-6 membered heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R⁷ is independently selected from hydrogen or an optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷ on the same nitrogen are taken together with the nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or heteroaryl ring; and

R⁸ is selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂.

Accordingly, the present invention relates to compounds of formula IIIa, IIIb, IIIc and IIId as shown below:



Preferred R^x groups of formula III include T-R³ wherein T is a valence bond or a methylene and R³ is CN, -R, or -OR. When R³ is -R, preferred R³ groups include an optionally substituted group selected from C₁₋₆ aliphatic, phenyl, or a 5-6 membered heteroaryl or heterocyclyl ring. When R³ is -OR, preferred R groups include an optionally substituted group C₁₋₆ aliphatic group such as

WO 02/059112

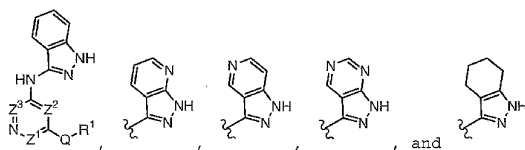
PCT/US01/49594

-57-

alkyl- or dialkylaminoalkyl and aminoalkyl. Examples of preferred R^x include acetamido, CN, piperidinyl, piperazinyl, phenyl, pyridinyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, cyclohexyl, cyclopropyl, methyl, ethyl, isopropyl, t-butyl, NH₂CH₂CH₂NH, and NH₂CH₂CH₂O.

Preferred R⁸ groups of formula III, when present, include R, OR, and N(R⁴)₂. Examples of preferred R⁸ include methyl, ethyl, NH₂, NH₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂NH, N(CH₃)₂CH₂CH₂O, (piperidin-1-yl)CH₂CH₂O, and NH₂CH₂CH₂O.

The R² and R^{2'} groups of formula III may be taken together to form a fused ring, thus providing a bicyclic ring system containing a pyrazole ring. Preferred fused rings include benzo, pyrido, pyrimido, and a partially unsaturated 6-membered carbocyclic ring. These are exemplified in the following formula III compounds having a pyrazole-containing bicyclic ring system:



Preferred substituents on the formula III R²/R^{2'} fused ring include one or more of the following: -halo, -N(R⁴)₂, -C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ haloalkyl, -NO₂, -O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CN, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -OC(O)NH₂, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHC(O)(C₁₋₄ alkyl), -C(O)NH₂, and -CO(C₁₋₄ alkyl), wherein the (C₁₋₄ alkyl) is a straight, branched, or cyclic alkyl group. Preferably, the (C₁₋₄ alkyl) group is methyl.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-58-

When the pyrazole ring system of formula III is monocyclic, preferred R² groups include hydrogen or a substituted or unsubstituted group selected from aryl, heteroaryl, or a C₁₋₆ aliphatic group. Examples of such preferred R² groups include H, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, i-propyl, cyclopentyl, hydroxypropyl, methoxypropyl, and benzyloxypropyl. A preferred R^{2'} group is hydrogen.

When Ring D of formula III is monocyclic, preferred Ring D groups include phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl.

When Ring D of formula III is bicyclic, preferred bicyclic Ring D groups include naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, benzimidazolyl, quinolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzo[b]furyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzothiazolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl and isoquinolinyl.

On Ring D of formula III, preferred T-R⁵ or V-Z-R⁵ substituents include -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -C(O)R, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -OCO(R⁴)₂, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂R, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁵)COCH₂N(R⁴)₂, -N(R⁵)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, and -N(R⁵)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring. More preferred R⁵ substituents include -Cl, -Br, -F, -CN, -CF₃, -COOH, -CONHMe, -CONHEt, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂(n-propyl), -NHSO₂(isopropyl), -NHCOEt, -NHCOCH₂NHCH₃, -NHCOCH₂N(CO₂t-Bu)CH₃, -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCOCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -NHCO(cyclopropyl), -NHCO(isobutyl), -NHCOCH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂(morpholin-4-yl), -NHCOCH₂CH₂CH₂(morpholin-

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-59-

4-yl), -NHCO₂(t-butyl), -NH(C₁₋₄ aliphatic) such as -NHMe, -N(C₁₋₄ aliphatic)₂ such as -NMe₂, OH, -O(C₁₋₄ aliphatic) such as -OMe, C₁₋₄ aliphatic such as methyl, ethyl, cyclopropyl, isopropyl, or t-butyl, and -CO₂(C₁₋₄

5 aliphatic).

Preferred compounds of formula IIIa, IIIb, IIIc, or IIId have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 10 (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group;
- (b) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- 15 (d) R² is -R or -T-W-R⁵ and R^{2'} is hydrogen, or R² and R^{2'} are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

More preferred compounds of formula IIIa, IIIb, IIIc, or IIId have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

- 20 (a) R¹ is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Q is -S-, -NH-, or -CH₂-;
- (b) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- 25 (c) R² is -R and R^{2'} is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C₁₋₆ aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

Even more preferred compounds of formula IIIa, IIIb, IIIc, or IIId have one or more, and more preferably all, of the features selected from the group consisting of:

30

WO 02/059112

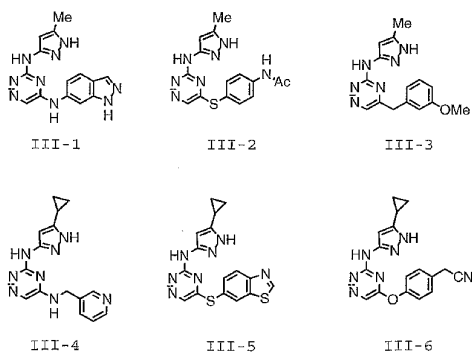
PCT/US01/49594

-60-

- (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetimido;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, -OR, -CO₂R, -CON(R⁴)₂, -OCO(R⁴)₂, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)SO₂R, -N(R⁶)COCH₂CH₂N(R⁴)₂, or -N(R⁶)COCH₂CH₂CH₂N(R⁴)₂, and Q is -S- or -NH-; and
- (c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted C₁₋₆ aliphatic.

Representative compounds of formula III are shown below in Table 3.

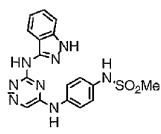
Table 3.



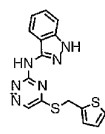
WO 02/059112

PCT/US01/49594

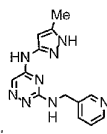
-61-



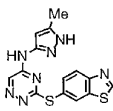
III-7



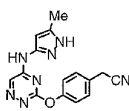
III-8



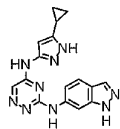
III-9



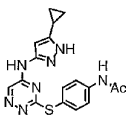
III-10



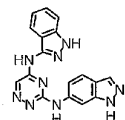
III-11



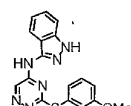
III-12



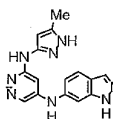
III-13



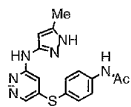
III-14



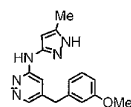
III-15



III-16



III-17

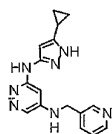


III-18

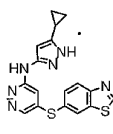
WO 02/059112

PCT/US01/49594

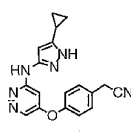
-62-



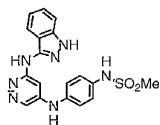
III-19



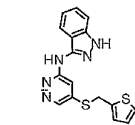
III-20



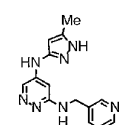
III-21



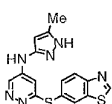
III-22



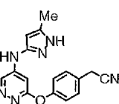
III-23



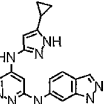
III-24



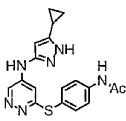
III-25



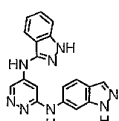
III-26



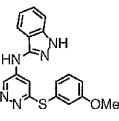
III-27



III-28



III-29



III-30

In another embodiment, this invention provides a composition comprising a compound of formula III and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing an Aurora-2-mediated

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-63-

disease with an Aurora-2 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula III or a pharmaceutical composition thereof.

5
10 Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula III or a composition comprising said compound.

15 Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing a GSK-3-mediated disease with a GSK-3 inhibitor, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula III or a pharmaceutical composition thereof.

20 One aspect of this invention relates to a method of enhancing glycogen synthesis and/or lowering blood levels of glucose in a patient in need thereof, which method comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula III or a pharmaceutical composition thereof. This method is especially useful for diabetic patients. Another method relates to inhibiting the production of
25 hyperphosphorylated Tau protein, which is useful in halting or slowing the progression of Alzheimer's disease. Another method relates to inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which is useful for treating schizophrenia.

30 Another aspect of this invention relates to a method of inhibiting GSK-3 activity in a patient, which method comprises administering to the patient a compound of formula III or a composition comprising said compound.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

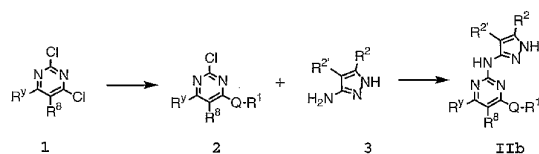
-64-

Another method relates to inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample, which method comprises contacting the biological sample with the Aurora-2 or GSK-3 inhibitor of formula III, or a pharmaceutical composition thereof, in an amount effective to inhibit Aurora-2 or GSK-3.

Each of the aforementioned methods directed to the inhibition of Aurora-2 or GSK-3, or the treatment of a disease alleviated thereby, is preferably carried out with a preferred compound of formula III as described above.

The compounds of this invention may be prepared in general by methods known to those skilled in the art for analogous compounds, as illustrated by the general Schemes I-VII.

Scheme I



Scheme I above shows a general route for the preparation of compounds of formula IIb. The dichloro intermediate 1 (prepared using methods similar to those reported in *J. Indian. Chem. Soc.*, **61**, 690-693 (1984) or in *J. Med. Chem.*, **37**, 3828-3833 (1994)) is sequentially reacted with two nucleophiles: R¹-QH to displace the chloride at position 4 to afford intermediate 2; and then 2 is treated with an aminopyrazole (or aminoindazole) to displace the chloride at position 2, using procedures

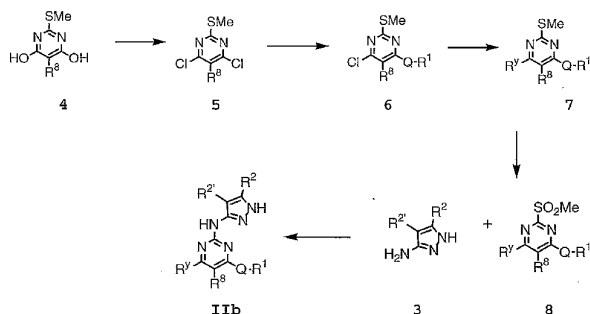
WO 02/059112

PCT/US01/49594

-65-

similar to those described in *J. Med. Chem.*, 38, 14, 2763-2773, (1995) to afford compounds of formula IIb.

Scheme II



Scheme II above shows a general route for the preparation of compounds of formula IIb wherein Q is an N, O or S linker and R^Y is a group attached to the pyrimidine core via a heteroatom. Starting material 4,6-dihydroxy-2-methylsulfanylpyrimidine (4) is prepared using procedures similar to those reported in *J. Med. Chem.*, 27, 12, 1621-1629 (1984). Chlorination of 4 with POCl₃ affords the dichloro intermediate 5. The two chlorides of 5 are sequentially displaced with the appropriate R¹-QH, to afford compound 6, and then with R^Y-H (amine, alcohol, or thiol) to afford compound 7 using procedures similar to those reported in US Patent 2,585,906. Alternatively, the order of displacement may be reversed by first displacing with R^Y-H and then with R¹-QH. The methyl sulfanyl group of compound 7 is then oxidized (for example, with oxone) to afford compound 8 and the resulting methylsulfonyl is finally displaced with the amino moiety of aminopyrazole (or aminoindazole)

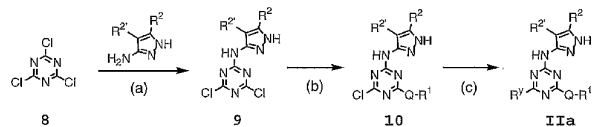
WO 02/059112

PCT/US01/49594

-66-

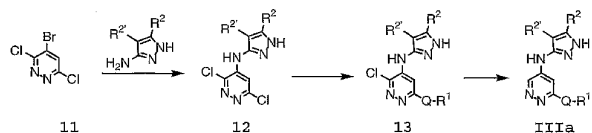
by methods substantially similar to those described above for Scheme 1 step (b) to afford compounds of formula **IIb**.

Scheme III



Scheme III above shows a general route for the preparation of compounds of formula **IIa**. The three chlorides of starting material **8** are sequentially displaced with (a) the amino moiety of aminopyrazole (or aminoindazole) to afford compound **9**, (b) the $\text{R}^1\text{-QH}$ group to afford compound **10**, and (c) $\text{R}^2\text{-H}$ (amine, alcohol, or thiol) using procedures similar to the ones reported in *J. Indian Chem. Soc.*, **53**, 207-208, (1976) to afford compounds of formula **IIa**. These three steps can also be performed in different order to afford compounds of formula **IIa**.

Scheme IV



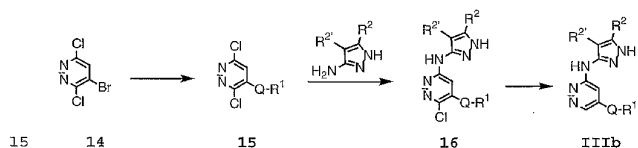
Scheme IV above shows a general route for the preparation of compounds of formula **IIIa**. Treatment of **11** with aminopyrazole (or aminoindazole) to provide **12** may be performed in a manner similar to that described in

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-67-

Heterocycles, 51, 5, 1999, 1035-1050. The intermediate 13 is obtained by displacement with R¹-QH in a manner similar to that described in *Farmaco. Ed. Sci.*, 27, 1972, 591-600. For the preparation of compounds of formula 5 **IIIa** where R^x is hydrogen, the chlorine may be removed by reduction. Alternatively, for the preparation of compounds of formula **IIIa** where R^x is other than hydrogen, the chlorine may be displaced by methods known to those skilled in the art to afford compounds with a variety of 10 R^x substituents.

Scheme V

Scheme V above shows a general route for the preparation of the compounds of formula **IIIb**. Displacement of the bromide with R¹-QH to afford compound 20 15 may be performed in a manner similar to that described in *Heterocycles*, 51, 5, 1999, 1035-1050. Displacement of the chlorines may be carried out sequentially as described above.

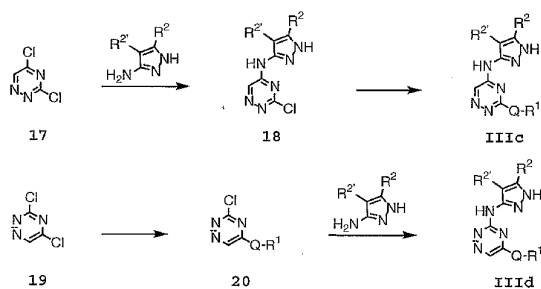
25

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-68-

Scheme VI



Scheme VI above shows a general route for the preparation of the compounds of formulae IIIc and IIIId. The displacement with aminopyrazole (or aminoindazole) followed by the displacement with R¹-QH may be performed in a manner similar to that described in *Indian J. Chem. Sect. B*, 29, 5, 1990, 435-439.

In order that the invention described herein may be more fully understood, the following examples are set forth. It should be understood that these examples are for illustrative purposes only and are not to be construed as limiting this invention in any manner.

BIOLOGICAL TESTING

The activity of the compounds as protein kinase inhibitors may be assayed *in vitro*, *in vivo* or in a cell line. *In vitro* assays include assays that determine inhibition of either the phosphorylation activity or ATPase activity of the activated protein kinase. Alternate *in vitro* assays quantitate the ability of the inhibitor to bind to the protein kinase. Inhibitor

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-69-

binding may be measured by radiolabelling the inhibitor prior to binding, isolating the inhibitor/protein kinase complex and determining the amount of radiolabel bound. Alternatively, inhibitor binding may be determined by running a competition experiment where new inhibitors are incubated with the protein kinase bound to known radioligands.

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 1

10 K_i DETERMINATION FOR THE INHIBITION OF GSK-3

Compounds are screened for their ability to inhibit GSK-3 β (AA 1-420) activity using a standard coupled enzyme system (Fox et al. (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Reactions are carried out in a solution containing 100 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, 300 μ M NADH, 1 mM DTT and 1.5% DMSO. Final substrate concentrations in the assay are 20 μ M ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) and 300 μ M peptide (HSSPHQS(PO₃H₂)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA). Reactions are carried out at 30 °C and 20 nM GSK-3 β . Final concentrations of the components of the coupled enzyme system are 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 μ M NADH, 30 μ g/ml pyruvate kinase and 10 μ g/ml lactate dehydrogenase.

25 An assay stock buffer solution is prepared containing all of the reagents listed above with the exception of ATP and the test compound of interest. The assay stock buffer solution (175 μ l) is incubated in a 96 well plate with 5 μ l of the test compound of interest at final concentrations spanning 0.002 μ M to 30 μ M at 30 °C for 10 min. Typically, a 12 point titration is conducted by preparing serial dilutions (from 10 mM compound

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-70-

stocks) with DMSO of the test compounds in daughter plates. The reaction is initiated by the addition of 20 μ l of ATP (final concentration 20 μ M). Rates of reaction are obtained using a Molecular Devices Spectramax plate reader (Sunnyvale, CA) over 10 min at 30°C. The K_i values are determined from the rate data as a function of inhibitor concentration.

BIOLOGICAL TESTING EXAMPLE 2

10 K_i DETERMINATION FOR THE INHIBITION OF AURORA-2

Compounds are screened in the following manner for their ability to inhibit Aurora-2 using a standard coupled enzyme assay (Fox et al (1998) *Protein Sci* 7, 2249).

15 To an assay stock buffer solution containing 0.1M HEPES 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 25 mM NaCl, 2.5 mM phosphoenolpyruvate, 300 mM NADH, 30 mg/ml pyruvate kinase, 10 mg/ml lactate dehydrogenase, 40 mM ATP, and 800 μ M peptide (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA)
20 is added a DMSO solution of a compound of the present invention to a final concentration of 30 μ M. The resulting mixture is incubated at 30 °C for 10 min. The reaction is initiated by the addition of 10 μ l of Aurora-2 stock solution to give a final concentration of 70 nM
25 in the assay. The rates of reaction are obtained by monitoring absorbance at 340 nm over a 5 minute read time at 30 °C using a BioRad Ultramark plate reader (Hercules, CA). The K_i values are determined from the rate data as a function of inhibitor concentration.

30 While we have presented a number of embodiments of this invention, it is apparent that our basic construction can be altered to provide other embodiments which utilize the compounds and methods of this

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-71-

invention. Therefore, it will be appreciated that the scope of this invention is to be defined by the appended claims rather than by the specific embodiments which have been represented by way of example.

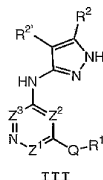
WO 02/059112

PCT/US01/49594

-72-

We claim:

1. A compound of formula **III**:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof, wherein:

Z¹ is nitrogen or CR^a, Z² is nitrogen or CH, and Z³ is nitrogen or CR^x, provided that one of Z¹ and Z³ is nitrogen;

R^x is T-R³ or L-Z-R³;

Q is selected from -N(R⁴)-, -O-, -S-, or -CH(R⁶)-;

R¹ is T-(Ring D);

Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl or carbocyclyl, said heteroaryl or heterocyclyl ring having 1-4 ring heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulfur, wherein each substitutable ring carbon of Ring D is independently substituted by oxo, T-R⁵, or V-Z-R⁵, and each substitutable ring nitrogen of Ring D is independently substituted by -R⁴;

T is a valence bond or a C₁₋₄ alkylidene chain, wherein when Q is -CH(R⁶)-, a methylene unit of said C₁₋₄

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-73-

alkylidene chain is optionally replaced by -O-, -S-,
-N(R⁴)-, -CO-, --OC(O)NH-, or -NHCO₂-;

Z is a C₁₋₄ alkylidene chain;

L is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁶)SO₂-, -SO₂N(R⁶)-,
-N(R⁶)-, -CO-, --CO₂-, -N(R⁶)CO-, -N(R⁶)C(O)O-,
-N(R⁶)CON(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)N(R⁶)-,
-C(O)N(R⁶)-, -OC(O)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂O-, -C(R⁶)₂S-,
-C(R⁶)₂SO-, -C(R⁶)₂SO₂-, -C(R⁶)₂SO₂N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)-,
-C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)C(O)O-, -C(R⁶)=NN(R⁶)-,
-C(R⁶)=N-O-, -C(R⁶)₂N(R⁶)N(R⁶)-, -C(R⁶)₂N(R⁶)SO₂N(R⁶)-, or
-C(R⁶)₂N(R⁶)CON(R⁶)-;

R² and R^{2'} are independently selected from -R, -T-W-R⁶, or
R² and R^{2'} are taken together with their intervening
atoms to form a fused, 5-8 membered, unsaturated or
partially unsaturated, ring having 0-3 ring heteroatoms
selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, wherein each
substitutable ring carbon of said fused ring formed by
R² and R^{2'} is independently substituted by halo, oxo,
-CN, -NO₂, -R⁷, or -V-R⁶, and each substitutable ring
nitrogen of said ring formed by R² and R^{2'} is
independently substituted by R⁴;

R³ is selected from -R, -halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R,
-COCOR, -COCH₂COR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -S(O)₂R, -SR,
-N(R⁴)₂, -CON(R⁷)₂, -SO₂N(R⁷)₂, -OC(=O)R, -N(R⁷)COR,
-N(R⁷)CO₂(C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂,
-C=N-OR, -N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁴)SO₂R, or
-OC(=O)N(R⁷)₂;

each R is independently selected from hydrogen or an
optionally substituted group selected from C₁₋₆
aliphatic, C₆₋₁₀ aryl, a heteroaryl ring having 5-10
ring atoms, or a heterocyclyl ring having 5-10 ring
atoms;

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-74-

each R⁴ is independently selected from -R⁷, -COR⁷,
 -CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -CON(R⁷)₂,
 or -SO₂R⁷;

each R⁵ is independently selected from -R, halo, -OR,
 -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR,
 -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR,
 -N(R⁴)CO₂(optionally substituted C₁₋₆ aliphatic),
 -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂,
 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂;

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

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

each R⁶ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group, or two R⁶
 groups on the same nitrogen atom are taken together
 with the nitrogen atom to form a 5-6 membered
 heterocyclyl or heteroaryl ring;

each R⁷ is independently selected from hydrogen or an
 optionally substituted C₁₋₆ aliphatic group, or two R⁷
 on the same nitrogen are taken together with the
 nitrogen to form a 5-8 membered heterocyclyl or
 heteroaryl ring; and

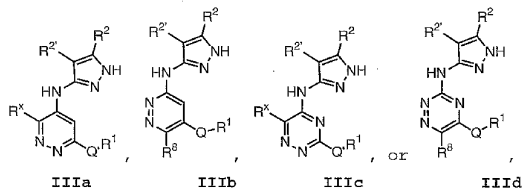
WO 02/059112

PCT/US01/49594

-75-

R^8 is selected from -R, halo, -OR, -C(=O)R, -CO₂R, -COCOR, -NO₂, -CN, -S(O)R, -SO₂R, -SR, -N(R⁴)₂, -CON(R⁴)₂, -SO₂N(R⁴)₂, -OC(=O)R, -N(R⁴)COR, -N(R⁴)CO₂ (optionally substituted C₁₋₆ aliphatic), -N(R⁴)N(R⁴)₂, -C=NN(R⁴)₂, -C=N-OR, -N(R⁴)CON(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)SO₂R, or -OC(=O)N(R⁴)₂.

2. The compound according to claim 1, wherein Q is -N(R⁴)-, -S-, or -CH(R⁵)-, and said compound is of formula IIIa, IIIb, IIIc, or IIId:



or a pharmaceutically acceptable derivative or prodrug thereof.

3. The compound according to claim 2, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C₁₋₄ aliphatic group;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-76-

(d) R^2 is -R or -T-W- R^6 and $R^{2'}$ is hydrogen, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

4. The compound according to claim 3, wherein:

- (a) R^x is hydrogen, alkyl- or dialkylamino, acetamido, or a C_{1-4} aliphatic group;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond or a methylene unit;
- (c) Ring D is a 5-7 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (d) R^2 is -R or -T-W- R^6 and $R^{2'}$ is hydrogen, or R^2 and $R^{2'}$ are taken together to form an optionally substituted benzo ring.

5. The compound according to claim 3, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Q is -S- or -NH-;
- (b) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and
- (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

6. The compound according to claim 5, wherein:

- (a) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond, and Q is -S- or -NH-;
- (b) Ring D is a 5-6 membered monocyclic or an 8-10 membered bicyclic aryl or heteroaryl ring; and

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-77-

- (c) R^2 is -R and $R^{2'}$ is hydrogen, wherein R is selected from hydrogen, C_{1-6} aliphatic, phenyl, a 5-6 membered heteroaryl ring, or a 5-6 membered heterocyclic ring.

7. The compound according to claim 5, wherein said compound has one or more features selected from the group consisting of:

- (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, $-OCO(R^4)_2$, $-N(R^4)COR$, $-N(R^4)SO_2R$, $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$, or $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$; and
- (c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted C_{1-6} aliphatic.

8. The compound according to claim 7, wherein:

- (a) R^x is hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, isopropyl, methylamino or acetamido;
- (b) R^1 is T-(Ring D), wherein T is a valence bond and Ring D is a 5-6 membered aryl or heteroaryl ring, wherein Ring D is optionally substituted with one to two groups selected from -halo, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, optionally substituted C_{1-6} aliphatic group, -OR, $-CO_2R$, $-CON(R^4)_2$, $-OCO(R^4)_2$,

WO 02/059112

PCT/US01/49594

- 78 -

$-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, or
 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$; and

(c) R^2 is hydrogen or a substituted or unsubstituted
 C_{1-6} aliphatic.

9. A compound selected from the group consisting
of:

N^5 - (1*H*-Indazol-6-yl)- N^3 - (5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
[1,2,4]triazine-3,5-diamine;
N-{4-[3-(5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-[1,2,4]triazin-
5-ylsulfanyl]-phenyl}-acetamide;
[5-(3-Methoxy-benzyl)-[1,2,4]triazin-3-yl]- (5-methyl-
1*H*-pyrazol-3-yl)-amine;
 N^3 - (5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^5 -pyridin-3-
ylmethyl-[1,2,4]triazine-3,5-diamine;
[5-(Benzothiazol-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazin-3-yl]- (5-
cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-amine;
{4-[3-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-
[1,2,4]triazin-5-yloxy]-phenyl}-acetonitrile;
N-{4-[3-(1*H*-Indazol-3-ylamino)-[1,2,4]triazin-5-
ylamino]-phenyl}-methanesulfonamide;
(1*H*-Indazol-3-yl)-[5-(thiophen-2-ylmethylsulfanyl)-
[1,2,4]triazin-3-yl]-amine;
 N^5 - (5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^3 -pyridin-3-ylmethyl-
[1,2,4]triazine-3,5-diamine;
[3-(Benzothiazol-6-ylsulfanyl)-[1,2,4]triazin-5-yl]- (5-
methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-amine;
{4-[5-(5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-[1,2,4]triazin-3-
yloxy]-phenyl}-acetonitrile;
 N^5 - (5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^3 - (1*H*-indazol-6-
yl)-[1,2,4]triazine-3,5-diamine;
N-{4-[5-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-
[1,2,4]triazin-3-ylsulfanyl]-phenyl}-acetamide;

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-79-

N^5 -(1*H*-Indazol-3-yl)- N^3 -(1*H*-indazol-6-yl)-
 [1,2,4] triazine-3,5-diamine;
 (1*H*-Indazol-3-yl)-[3-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-
 [1,2,4] triazin-5-yl]-amine;
 N^5 -(1*H*-Indazol-6-yl)- N^3 -(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-
 pyridazine-3,5-diamine;
 N-{4-[6-(5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-pyridazin-4-
 ylsulfanyl]-phenyl}-acetamide;
 [5-(3-Methoxy-benzyl)-pyridazin-3-yl]- (5-methyl-1*H*-
 pyrazol-3-yl)-amine;
 N^3 -(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^5 -pyridin-3-
 ylmethyl-pyridazine-3,5-diamine;
 [5-(Benzothiazol-6-ylsulfanyl)-pyridazin-3-yl]- (5-
 cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-amine;
 {4-[6-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-pyridazin-4-
 yloxy]-phenyl}-acetonitrile;
 N-{4-[6-(1*H*-Indazol-3-ylamino)-pyridazin-4-ylamino]-
 phenyl}-methanesulfonamide;
 (1*H*-Indazol-3-yl)-[5-(thiophen-2-ylmethylsulfanyl)-
 pyridazin-3-yl]-amine;
 N^5 -(5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^3 -pyridin-3-ylmethyl-
 pyridazine-3,5-diamine;
 [6-(Benzothiazol-6-ylsulfanyl)-pyridazin-4-yl]- (5-
 methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-amine;
 {4-[5-(5-Methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-pyridazin-3-
 yloxy]-phenyl}-acetonitrile;
 N^5 -(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)- N^3 -(1*H*-indazol-6-
 yl)-pyridazine-3,5-diamine;
 N-{4-[5-(5-Cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-pyridazin-
 3-ylsulfanyl]-phenyl}-acetamide;
 N^5 -(1*H*-Indazol-3-yl)- N^3 -(1*H*-indazol-6-yl)-pyridazine-
 3,5-diamine; and

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-80-

(1H-Indazol-3-yl)-[6-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-pyridazin-4-yl]-amine.

10. A composition comprising a compound according to any of claims 1-9, and a pharmaceutically acceptable carrier.

11. The composition according to claim 10, further comprising an additional therapeutic agent.

12. A method of inhibiting Aurora-2 or GSK-3 activity in a biological sample comprising the step of contacting said biological sample with a compound according to any one of claims 1-9.

13. A method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient comprising the step of administering to said patient a composition according to claim 10.

14. A method of inhibiting Aurora-2 activity in a patient comprising the step of administering to said patient a composition according to claim 11.

15. A method of treating an Aurora-2-mediated disease, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition according to claim 10.

16. The method according to claim 15, wherein said disease is selected from colon, breast, stomach, or ovarian cancer.

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-61-

17. The method according to claim 16, wherein said method further comprises administering an additional therapeutic agent.
18. The method according to claim 17, wherein said additional therapeutic agent is a chemotherapeutic agent.
19. A method of inhibiting GSK-3 activity in a patient comprising the step of administering to said patient a composition according to claim 10.
20. A method of inhibiting GSK-3 activity in a patient comprising the step of administering to said patient a composition according to claim 11.
21. A method of method of treating a GSK-3-mediated disease, which method comprises administering to a patient in need of such a treatment a therapeutically effective amount of a composition according to claim 10.
22. The method according to claim 21, wherein said GSK-3-mediated disease is selected from diabetes, Alzheimer's disease, Huntington's Disease, Parkinson's Disease, AIDS-associated dementia, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), schizophrenia, cardiomyocyte hypertrophy, reperfusion/ischemia, or baldness.
23. The method according to claim 22, wherein said GSK-3-mediated disease is diabetes.
24. A method of enhancing glycogen synthesis or lowering blood levels of glucose in a patient in need

WO 02/059112

PCT/US01/49594

-82-

thereof, which method comprises administering to said patient a therapeutically effective amount of a composition according to claim 10.

25. A method of inhibiting the production of hyperphosphorylated Tau protein in a patient, which method comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to claim 10.

26. A method of inhibiting the phosphorylation of β -catenin, which method comprises administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a composition according to claim 10.

【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/059112 A3

(51) International Patent Classification: C07D 403/14, A61K 31/53, 31/501, A61P 35/00, C07D 403/12, 401/14, 417/14, 409/14 (74) Agents: SILVERMAN, Ian et al.; Vertex Pharmaceuticals Inc., 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

(21) International Application Number: PCT/US01/49594 (81) Designated States (national): AI, AG, AI, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NI, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date:
20 December 2001 (20.12.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/257,887 21 December 2000 (21.12.2000) US
60/286,949 27 April 2001 (27.04.2001) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; Patent Department, 130 Waverly Street, Cambridge, MA 02139-4242 (US).

Published:
with international search report

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BEBBINGTON, David [GB/GB]; 6 Linden Close, Newbury, Berkshire RG141QA (GB); CHARRIER, Jean-Damien [FR/GB]; Vertex Pharmaceuticals Inc., Cottage Wing, Station Road, Southam, Bishops Itchington, Oxfordshire CV47 2QB (GB).

(88) Date of publication of the international search report:
6 February 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/059112 A3

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUNDS USEFUL AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: This invention describes novel pyrazole compounds of formula III, wherein Z¹, Z², and Z³ are described in the specification; Q is -S-, -O-, -N(R⁴)-, or -C(=O)-; is T-Ring D, wherein Ring D is a 5-7 membered monocyclic ring or 8-10 membered bicyclic ring selected from aryl, heteroaryl, heterocyclyl; and R² and R³ are as in the specification. The compounds are used as described in the specification. The compounds are useful as protein kinase inhibitors, especially as inhibitors of Aurora-2 and GSK-3, for treating diseases such as cancer, diabetes and Alzheimer's disease.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/49594
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D403/14 A61K31/53 A61K31/501 A61P35/00 C07D403/12 C07D401/14 C07D417/14 C07D409/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 39101 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6 July 2000 (2000-07-06) examples 135,160,161	1,10
A	WO 00 21955 A (PASQUET GEORGES ;HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND (FR); ZENECA PHARM) 20 April 2000 (2000-04-20) examples 16-20	1,10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search: 24 July 2002		Date of mailing of the international search report: 31/07/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2220 LV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer: De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US 01/49594
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 12-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>	
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No	
Information on patent family members				PCT/US 01/49594	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Publication date	Publication date
WO 0039101	A	06-07-2000	AU 1874300	A	31-07-2000
			BR 9916590	A	23-10-2001
			CN 1335838	T	13-02-2002
			EP 1140860	A1	10-10-2001
			WO 0039101	A1	06-07-2000
			NO 20013038	A	22-08-2001
WO 0021955	A	20-04-2000	AU 6112899	A	01-05-2000
			BR 9914326	A	26-06-2001
			CN 1322202	T	14-11-2001
			EP 1119567	A1	01-08-2001
			WO 0021955	A1	20-04-2000
			NO 20011739	A	07-06-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/18	A 6 1 P 5/18	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 21/00	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/14	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, P T, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 ベッピントン, デイビッド

イギリス国 アール6 1 4 1 キューエイ バークシャー, ニューバリー, リンデン クローズ
6

(72) 発明者 チャリアー, ジーン - ダミエン

イギリス国 シープイ 4 7 2 キュービー オックスフォードシャー, ビショップス イッチン
トン, サウザム, ステーション ロード, コテージ ウィング, パーテックス ファーマ
シューティカルズ インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB08 BB09 CC28 CC29 CC31 CC43 CC44
CC62 CC92 DD10 DD12 DD22 DD29 DD31 DD43 DD44 EE01
4C084 AA01 AA02 AA07 AA19 BA44 CA59 MA02 NA14 ZA022 ZA162
ZA182 ZA222 ZA362 ZA392 ZA662 ZA812 ZA922 ZA942 ZB262 ZC022
ZC352 ZC552
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC42 BC46 BC64 BC84 GA04 GA07
GA08 GA10 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA02 ZA16 ZA18
ZA22 ZA36 ZA39 ZA66 ZA81 ZA92 ZA94 ZB26 ZC02 ZC35
ZC55