

(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2004-538247

(P2004-538247A)

(43) 公表日 平成16年12月24日(2004.12.24)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 231/54</b>	C O 7 D 231/54	4 C O 6 3
<b>A61K 31/138</b>	A 6 1 K 31/138	4 C O 8 4
<b>A61K 31/282</b>	A 6 1 K 31/282	4 C O 8 6
<b>A61K 31/337</b>	A 6 1 K 31/337	4 C 2 O 6
<b>A61K 31/427</b>	A 6 1 K 31/427	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 157 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-547920 (P2002-547920)	(71) 出願人	302020942
(86) (22) 出願日	平成13年12月7日 (2001.12.7)		プリストルーマイヤーズ・スクイブ・ファーマ・カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成15年6月6日 (2003.6.6)		アメリカ合衆国ニュージャージー州08543-4000, プリンストン, ルート206・アンド・プロヴィンスラインロード・ピー・オー・ボックス4000
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/046904		
(87) 国際公開番号	W02002/046182	(74) 代理人	100059959
(87) 国際公開日	平成14年6月13日 (2002.6.13)		弁理士 中村 稔
(31) 優先権主張番号	60/254, 116	(74) 代理人	100067013
(32) 優先日	平成12年12月8日 (2000.12.8)		弁理士 大塚 文昭
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100065189
			弁理士 穴戸 嘉一
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 セミカルバジド及びサイクリン依存キナーゼ阻害剤

## (57) 【要約】

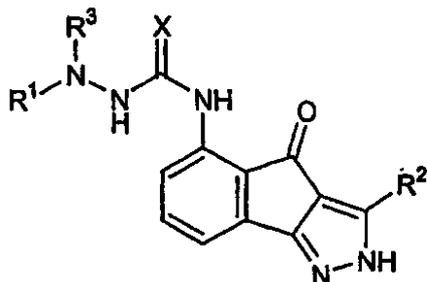
【課題】本発明は、式(I)で表される、触媒サブユニットcdk1-7に関連し、その調節サブユニットがサイクリンA-Gとして知られる、サイクリン依存キナーゼとして知られる酵素の強力な阻害剤である、新規なクラスのインデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン類に関する。本発明はまた、これらの化合物またはその薬学的に許容される塩の治療学的有効量を投与することを含む、ガンまたは他の増殖性の疾患を治療する新規な方法を提供する。または、本発明の化合物と一または複数の他の既知の抗ガン剤若しくは抗増殖性薬剤との組み合わせの治療学的有効量を投与することにより、ガンまたは他の増殖性疾患を治療することができる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

下記式(I)で表される化合物:

## 【化1】



(I)

10

XはOまたはSから選択される;

R<sup>1</sup>は次の群から選択される: 0-5のR<sup>4</sup>により置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>員炭素環及び0-5のR<sup>5</sup>により置換された3-10員ヘテロ環、ただしR<sup>1</sup>がフェニルである場合には、R<sup>1</sup>は1-5のR<sup>4</sup>で置換される;

R<sup>2</sup>は次の群から選択される: H、0-3のR<sup>6</sup>で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、0-3のR<sup>6</sup>で置換されたC<sub>2-10</sub>アルケニル、0-3のR<sup>6</sup>で置換されたC<sub>2-10</sub>アルキニル、-(CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>、0-5のR<sup>4</sup>で置換されたC<sub>3-10</sub>員炭素環、及び0-5のR<sup>5</sup>で置換されかつO、N及びSから選択された1-4のヘテロ原子を有する3-10員ヘテロ環;

20

R<sup>3</sup>は次の群から選択される: H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル;

R<sup>4</sup>は次の群から独立に選択される: 八口、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、=O、OR<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、及びO、N及びSから選択された1-4のヘテロ原子を有する5-10員ヘテロ環;

或いは、隣接する炭素原子上に二つのR<sup>4</sup>が存在する場合には、一緒になって -OCH<sub>2</sub>O- 若しくは -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- を形成する;

30

R<sup>5</sup>は次の群から独立に選択される: 八口、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、OR<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、CON(R<sup>9</sup>)[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>]、CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、及びSO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>;

R<sup>6</sup>は次の群から独立に選択される: 八口、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NR<sup>8</sup>NR<sup>8a</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、=O、OR<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、0-5のR<sup>4</sup>で置換されたC<sub>3-10</sub>員炭素環、及び0-3のR<sup>7</sup>で置換された、O、N、及びSから選択された1-4ヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環;

R<sup>7</sup>は次の群から独立に選択される: H、八口、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、NR<sup>8</sup>NR<sup>8a</sup>、NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8b</sup>、NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8b</sup>、=O、R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、COR<sup>8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、CONR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、NHC(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル;

40

R<sup>7a</sup>は次の群から独立に選択される: H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル;

或いは、R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>はそれらが結合する原子と一緒にあって、環上に4~8原子を有するヘテロ環であって、更に0-1のN、S、またはO原子を有し、0-3のR<sup>7c</sup>で置換されているヘテロ環を形成する;

R<sup>7b</sup>は次の群から独立に選択される: H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル;

R<sup>7c</sup>は次の群から独立に選択される八口、-CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアル

50

キル、 $C_{4-10}$ シクロアルキルアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $NR^7R^{7b}$ 、 $R^8R^{8a}N(CR^9R^{9a})_m$ 、 $=O$ 、 $OR^7$ 、 $R^8O(CR^9R^{9a})_m$ 、 $COR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $CONR^7R^{7b}$ 、 $NHC(O)NR^7R^{7b}$ 、 $NHC(S)NR^7R^{7b}$ 、 $NR^7C(O)OR^{7b}$ 、 $NR^7C(O)R^{7b}$ 、 $C(=NR^8)R^{8a}$ 、 $C(=NR^8)NR^{8a}R^{8b}$ 、 $SO_2NR^7R^{7b}$ 、 $SO_2R^{7b}$ 、及びO、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環；

$R^8$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル；

$R^{8a}$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル；

或いは、 $R^8$ 及び $R^{8a}$ はそれらが結合する原子と一緒にあって、環上に4-8原子を有するヘテロ環であって、更に0-1のN、S、またはO原子を有しするヘテロ環を形成する；

$R^{8b}$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル及びベンジル；

$R^9$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル；

$R^{9a}$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル；

$R^{10}$ は次の群から独立に選択される： $NR^7R^{7a}$ 、0-3の $R^7$ で置換された $C_{3-10}$ 員炭素環、及び0-3の $R^7$ で置換された、O、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環；及び

mは独立に0、1、2、3及び4から選択される；

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ形態、N-オキシド体若しくは立体異性体。

【請求項2】

Xが0であり、 $R^1$ が次の群から選択される：0-5の $R^4$ で置換されたC5-C6員炭素環、及び0-5の $R^5$ で置換された5-6員ヘテロ環、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Xが0であり、 $R^1$ が0-5の $R^4$ で置換されたC5-C6員炭素環であり、前記炭素環が、アリール、シクロアルキル、またはシクロアルケニル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Xが0であり、 $R^1$ が0-5の $R^4$ で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Xが0であり、 $R^1$ が0-5の $R^4$ で置換されたC5-C6員のシクロアルキルであり、前記シクロアルキルがシクロヘキシル、シクロペンチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Xが0であり、 $R^1$ が0-5の $R^4$ で置換されたC5-C6員のシクロアルケニルであり、前記シクロアルケニルがシクロヘキセニル、シクロペンテニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

Xが0であり、 $R^1$ が0-5の $R^4$ で置換されたC5-C7員のヘテロ環であり、前記ヘテロ環がヘテロアリール、ヘテロシクレニル、またはヘテロシクリル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

Xが0であり、 $R^1$ が0-5の $R^4$ で置換されたC5-C6員のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが以下の基である、請求項1に記載の化合物；ピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾアザインドール、1,2,4-トリアジニル、ベンズチアゾリル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、チエニルまたはトリアゾリル。

10

20

30

40

50

## 【請求項 9】

Xが0であり、R<sup>1</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C6員のヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリルまたはチエニルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 10】

Xが0であり、R<sup>1</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C6員のヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルがテトラヒドロピラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、またはピペラジニルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 11】

Xが0であり、R<sup>1</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C6員のヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルがテトラヒドロピラニルまたはモルホリニルである、請求項1に記載の化合物。

10

## 【請求項 12】

Xが0であり、R<sup>1</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C6員のヘテロシクレニルであり、前記ヘテロシクレニルが1,2,3,4-テトラヒドロピリジン、1,2-ジヒドロピリジニル、1,4-ジヒドロピリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピランまたはジヒドロフラニルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 13】

Xが0であり、R<sup>3</sup>が次の群から選択される：H、C<sub>1-4</sub>アルキル、請求項1に記載の化合物。

20

## 【請求項 14】

Xが0であり、R<sup>3</sup>がメチルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 15】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>4</sup>で置換されたC<sub>3-10</sub>員炭素環、または0-5のR<sup>5</sup>で置換されかつO、N及びSから選択された1-4のヘテロ原子を有する3-10員ヘテロ環である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 16】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>4</sup>で置換されたC5-C6員炭素環であり、前記炭素環がアリアル、シクロアルキル、またはシクロアルケニル基である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 17】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>4</sup>で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

30

## 【請求項 18】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>4</sup>で置換されたシクロアルキルであり、前記シクロアルキルがシクロヘキシル、シクロペンチルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 19】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>4</sup>で置換されたC5-C6員シクロアルケニル基であり、前記シクロアルケニル基がシクロヘキセニル、シクロペンテニルである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項 20】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C7員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環がヘテロアリアル、ヘテロシクレニル、またははヘテロシクリル基である、請求項1に記載の化合物。

40

## 【請求項 21】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C6員ヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルが以下の基；ピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピロロピリジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾアザインドール、1,2,4-トリアジニル、ベンズチアゾリル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、

50

ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、チエニルまたはトリアゾリル、である、請求項1に記載の化合物。

【請求項22】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C6員のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリルまたはチエニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項23】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C6員のヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルがテトラヒドロピラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、またはピペラジニルである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項24】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されたC5-C6員のヘテロシクレニルであり、前記ヘテロシクレニルが1,2,3,4-テトラヒドロピリジン、1,2-ジヒドロピリジル、1,4-ジヒドロピリジル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル、3,4-ジヒドロ-2H-ピランまたはジヒドロフラニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項25】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が1-5のR<sup>4</sup>で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項26】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が1-4のR<sup>4</sup>で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項27】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が1-3のR<sup>4</sup>で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項28】

Xが0であり、R<sup>2</sup>が1-2のR<sup>4</sup>で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項29】

Xが0であり、R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、R<sup>4</sup>が0、N及びSから選択された1-4のヘテロ原子を有する5-10員ヘテロ環であり、前記ヘテロ環がヘテロアリール、ヘテロシクレニル、またはヘテロシクリル基である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項30】

Xが0であり、R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、R<sup>4</sup>が0-5のR<sup>5</sup>で置換されかつ0、N及びSから選択された1-4のヘテロ原子を有する5-6員ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項31】

Xが0であり、R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、R<sup>4</sup>がNR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>である、請求項1に記載の化合物。

【請求項32】

Xが0であり、R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、R<sup>4</sup>がNR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>はそれらが結合する原子と一緒に、環上に4~8原子を有するヘテロ環であって、更に0-1のN、S、またはO原子を有し、かつ0-3のR<sup>7c</sup>で置換されているヘテロ環を形成し、及びR<sup>7c</sup>は次の群から独立に選択される：ハロ、-CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、=O、OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、及びO、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項33】

Xが0であり、R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、R<sup>4</sup>がNR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>はそれらが結合する原子と一緒に、環上に6~7原子を有するヘテロ環であって、更に0-1のN原子を有し、かつ0-3のR<sup>7c</sup>で置換されているヘテロ環を形成し、及びR<sup>7c</sup>は次の群から

50

独立に選択される：ハロ、-CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、=O、OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、及びO、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環、請求項1に記載の化合物。

【請求項34】

Xが0であり、R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、R<sup>4</sup>がNR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>はそれらが結合する原子と一緒に、環上に6~7原子を有するヘテロシクリルまたは6~7原子を有するヘテロシクレニル基であって、かつ0-3のR<sup>7c</sup>で置換されている基を形成し、及びR<sup>7c</sup>は次の群から独立に選択される：ハロ、-CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、=O、OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、及びO、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項35】

Xが0であり、R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、R<sup>4</sup>がNR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>はそれらが結合する原子と一緒に、環上に6~7原子を有するヘテロシクリル基であって、かつ0-3のR<sup>7c</sup>で置換されている基を形成し、前記ヘテロシクリル基はピペラジニル又はホモピペラジニルであり、及びR<sup>7c</sup>は次の群から独立に選択される：ハロ、-CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、=O、OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、及びO、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項36】

Xが0であり、R<sup>2</sup>がR<sup>4</sup>で置換されたフェニルであり、R<sup>4</sup>がNR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>であり、R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>はそれらが結合する原子と一緒に、環上に6~7原子を有するヘテロシクレニル基であって、かつ0-3のR<sup>7c</sup>で置換されている基を形成し、前記ヘテロシクレニル基は、2,3,4-テトラヒドロピリジン、1,2-ジヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、または1,4,5,6-テトラヒドロピリミジンであり、及びR<sup>7c</sup>は次の群から独立に選択される：ハロ、-CN、N<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、=O、OR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>、C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、及びO、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項37】

R<sup>7c</sup>が次の群：C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>及びO、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環から独立に選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項38】

化合物が以下から選択される、請求項1に記載の化合物：

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-ホモピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-(4-メチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)

40

50

- インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピラジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)  
 インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)カルバモイルアミ  
 ノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)カルバモイルアミノ)  
 インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(3-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)  
 インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピラジニル)アミノ)カルバモ  
 イルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)カルバモ  
 イルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(3-ピリジニル)アミノ)カルバモ  
 イルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモ  
 イルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ  
 )カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ  
 )カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-イソプロピルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)  
 アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミ  
 ノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモ  
 イルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモ  
 イルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-イソプロピルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カ  
 ルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(1-メチルピペラジン-4-イル)アミノ)カルバ  
 モイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-ホモピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カル  
 バモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-メチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)ア  
 ミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-エチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)ア  
 ミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-イソプロピルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラ  
 ニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-(N,N-ジメチルアミノ)ピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロ  
 ピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-ピロリジノピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)ア  
 ミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(4-(4-ピペリジノピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)ア  
 ミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 3-(2,4-ジメチルチアゾリル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバ  
 モイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;  
 又は薬学的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

## 【請求項 39】

薬学的に許容される担体、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグ、及び細胞増殖抑制性若しくは細胞毒性の薬剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 40】

薬学的に有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを必要な患者に投与することを含む、CDK活性に関連する増殖性の疾患細胞を治療する方法であって、前記増殖性の疾患は、アルツハイマー病、ウイルス感染、自己免疫疾患、真菌症、ガン、乾癬、アテローム性動脈硬化に伴う血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、神経変性疾患及び術後狭窄及び再狭窄、からなる群より選択される上記方法

10

## 【請求項 41】

薬学的に有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを必要な患者に投与することを含む、CDK活性に関連するガンを治療する方法であって、前記ガンは、以下からなる群より選択される：膀胱癌、胸部癌、大腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（小細胞肺癌を含む）、食道癌、胆嚢癌、子宮癌、膵臓癌、胃癌、頸部癌、甲状腺癌、前立腺癌及び皮膚癌（扁平上皮癌を含む）；リンパ系列の造血性腫瘍（白血病、急性リンパ球白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞性白血病、及びパーケットリンパ腫を含む）；骨髄系列の造血性腫瘍（急性及び慢性の、骨髄性白血病、骨髄形成異常症候群及び前骨髄球性白血病を含む）；間葉起源の腫瘍（繊維肉腫及び横紋筋肉腫を含む）；中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及びシュワン腫を含む）；他の腫瘍（メラノーマ、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、ケラトクタントーマ（keratoanthoma）、甲状腺濾胞ガン及びカポジ肉腫を含む）。

20

## 【請求項 42】

薬学的に有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを必要な患者に投与することを含む、患者におけるアポトーシスに関連した疾患を治療する方法であって、前記アポトーシスに関連した疾患がガン、ウイルス感染、自己免疫疾患、及び神経変性疾患からなる群より選択される上記方法。

## 【請求項 43】

薬学的に有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを必要な患者に投与することを含む、患者における腫瘍血管形成及び転移を抑制する方法。

30

## 【請求項 44】

CDK 阻害有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを必要な患者に投与することを含む、患者における細胞性RNA及びDNA合成のレベルを調節する方法。

## 【請求項 45】

CDK 阻害有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを必要な患者に投与することを含む、患者におけるウイルス感染を治療する方法であって、前記ウイルス感染がHIV、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、シンドビスウイルス及びアデノウイルスからなる群より選択される上記方法。

40

## 【請求項 46】

CDK 阻害有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを必要な患者に投与することを含む、患者におけるガンの化学防御を行う方法。

## 【請求項 47】

有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグとCDKを含む組成物とを混合することを含む、CDK活性を阻害する方法。

## 【請求項 48】

患者におけるCDK活性に伴うガンを治療する方法であって、前記患者に請求項 1 に記載の

50

化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグの薬学的に有効量を、既知の抗ガン治療（例えば、放射線治療）または細胞増殖抑制性若しくは細胞毒性の薬剤（例えば、以下に制限されないが、シスプラチンやドキシソルピシンのようなDNA相互作用薬剤、エトポシドのようなトポイソメラーゼII阻害剤、CPT-11やトポテカンのようなトポイソメラーゼI阻害剤、パクリタキセル、ドセタキセルまたはエポシロン（epothilones）のようなチューブリン相互作用薬剤、タモキシフェンのようなホルモン薬剤、5-フルオロウラシルのようなチミジレート合成阻害剤、及びメトトレキセート（methotrexate）のような代謝拮抗物質）との組み合わせ（同時または逐次投与）で投与することを含む、上記方法。

【請求項49】

薬学的に有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを、以下の群より選択される既知の抗増殖性薬剤と組み合わせて（同時または逐次投与）、CDK活性に関連する増殖性の疾患を有する患者に投与することを含む、CDK活性に関連する増殖性の疾患を治療する方法：アルトレタミン（altretamine）、ブスルファン、クロランブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、チオテパ、クロドリピン（cladribine）、フルオロウラシル、フロクスウリジン（floxuridine）、ゲムシタピン（gemcitabine）、チオグアニン、ペントスタチン、メトトレキセート、6-メルカプトプリン、シタラビン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン（oxaliplatin）、イプロプラチン（iproplatin）、テトラプラチン（tetraplatin）、ロバプラチン（lobaplatin）、JM216、JM335、フルダラビン（fludarabine）、アミノグルテチミド、フルタミド（flutamide）、ゴセレリン（goserelin）、ロイプロリド（leuprolide）、メゲステロールアセテート（megestrol acetate）、シプロテロンアセテート、タモキシフェン、アナストロゾール（anastrozole）、ビカルタミド（bicalutamide）、デキサメタゾン、ジエチルstilbestロール、プレドニゾン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシルピシン（doxorubicin）、イダルピシン、ミトキサントロン、ロソキサントロン（losoxantrone）、ミトマイシン-c、プリカマイシン（plicamycin）、パクリタキセン、ドセタキセル、CPT-11、エポシロンズ（epothilones）、トポテカン（topotecan）、イリノテカン、9-アミノカンプトテカン（9-amino camptothecin）、9-ニトロカンプトテカン（9-nitro camptothecin）、GS-211、エトポシド、テニポシド、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン（vinorelbine）、プロカルバジン、アスパラギナーゼ、ペガスパルゲース（pegaspargase）、メトキシトレキセート（methotrexate）、オクトレオチド、及びエストラムスチン、ヒドロキシウレア。

【請求項50】

投与が必要な患者に、CDK1阻害有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK1活性を抑制する方法。

【請求項51】

投与が必要な患者に、CDK2阻害有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK2活性を抑制する方法。

【請求項52】

投与が必要な患者に、CDK3阻害有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK3活性を抑制する方法。

【請求項53】

投与が必要な患者に、CDK4阻害有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK4活性を抑制する方法。

【請求項54】

投与が必要な患者に、CDK5阻害有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK5活性を抑制する方法。

【請求項55】

投与が必要な患者に、CDK6阻害有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK6活性を抑制する方法。

【請求項56】

投与が必要な患者に、CDK7阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK7活性を抑制する方法。

【請求項57】

投与が必要な患者に、CDK8阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK8活性を抑制する方法。

【請求項58】

投与が必要な患者に、CDK9阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK9活性を抑制する方法。

10

【請求項59】

CDK活性に関連する増殖性の疾患を治療する医薬キットであって、分離した複数の容器を含み、少なくとも一つの容器に請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を含み、及び少なくとも一つの他の容器に一または複数の、細胞増殖抑制性若しくは細胞毒性の薬剤、例えば、以下に制限されないが、シスプラチンやドキシソルピシンのようなDNA相互作用薬剤、エトポシドのようなトポイソメラーゼII阻害剤、CPT-11やトポテカンのようなトポイソメラーゼI阻害剤、パクリタキセル、ドセタキセルまたはエポシロンのようなチューブリン相互作用薬剤、タモキシフェンのようなホルモン薬剤、5-フルオロウラシルのようなチミジレート合成阻害剤、及びメトキシトレキセート (methotrexate) のような代謝拮抗物質、からなる群より選択される化合物を含み、及び前記容器に任意に薬学的担体を含むキットであり、前記キットは本発明の組み合わせ治療を行うために有効に使用し得る上記キット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般に、サイクリン依存キナーゼ (cdk) 阻害剤として有用な新規な5-置換-インデノ [1,2-c]ピラゾール-4-オン類、それをふくむ医薬組成物、それを使用する増殖性の疾患の治療方法及びそれを製造するための中間体及びプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

生物学において最も重要で基礎的なプロセスの一つは、細胞サイクルにより仲介される細胞の分裂である。このプロセスは、決定された生物学的機能を有する、後の世代の細胞のコントロールされた産生を確実なものとする。それは高度に制御された現象であり、細胞内と外部源からの異なる細胞性シグナルセットに対し応答する。腫瘍促進及び抑制遺伝子生産物の複雑なネットワークは、この細胞性の情報伝達プロセスの重要な構成要素である。ガン促進構成要素の過発現または次の腫瘍抑制生産物の欠失は、非制御された細胞性増殖及び腫瘍発生に導く (Pardee, Science 246:603-608, 1989)。

30

【0003】

サイクリン依存キナーゼ (cdks) は、細胞サイクル機構を制御する重要な役割を果たす。これらの複合物は二つの構成要素：触媒的サブユニット (キナーゼ) 及び制御サブユニット (サイクリン) からなる。今日までに、9つのキナーゼサブユニット (cdk 1-9) が、幾つかの制御サブユニット (サイクリン A-H) と共に同定された (A.M. Senderowicz and E.A. Sausville Journal of the National Cancer Institute (2000), 92 (5), 376-367; and S. Mani; C. Wang; K. Wu; R. Francis; R. Pestell. Exp. Opin. Invest. Drugs (2000) 9 (8), 1849-1870)。

40

【0004】

各キナーゼは、特定の制御パートナーを伴い、一緒になって活性触媒的部分を形成する。細胞サイクルの各移行は、特定の cdk 複合体により制御される：G1/Sは、cdk2/サイクリン E、cdk4/サイクリン D1 及び cdk6/サイクリン D2 により；S/G2は、cdk2/サイクリン A 及び cdk1/サイクリン A により；G2/Mは、cdk1/B により制御される。これらのキナーゼの共同作用

50

的活性は、複製プロセスを通じて各細胞に導き、各次の発生の生命力を確実にする (Sherr, Cell 73:1059-1065, 1993; Draetta, Trends Biochem. Sci. 15:378-382, 1990)。

【0005】

増加する一連の証拠は、ガン発生及びcdk関連機能不全の間の関連を示している。サイクリン制御プロテインの過発現及び次のキナーゼ機能亢進は、幾つかの型のガンと関連する。(Jiang, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:9026-9030, 1993; Wang, Nature 343:555-557, 1990)。最近、内因性の、cdkの高特異的なプロテイン阻害剤が、細胞性増殖に主要な影響を与えることが見出された (Kamb et al, Science 264:436-440, 1994; Beach, Nature 336:701-704, 1993)。これらの阻害剤はp16<sup>INK4</sup> (cdk4/D1の阻害剤)、p21<sup>CIP1</sup> (一般的なcdk阻害剤)、及びp27<sup>KIP1</sup> (特異的cdk2/E阻害剤)を含む。最近の、cdk2/Aに結合するp27の結晶構造から、これらのプロテインはcdk複合体に対する複数の相互作用を通じてキナーゼ活性を好適に抑制することがわかった (Pavletich, Nature 382:325-331, 1996)。これらのプロテインは、それらの相当するcdk複合体との相互作用を通じて、細胞サイクルの制御を補助する。これらの阻害剤が不足した細胞は、不規則な生育及びガン形成をしや  
10

【0006】

プロテインキナーゼ類、特にCDKは細胞増殖の制御において役割を果たす。そのためCDK阻害剤は、ガン、家族性大腸ポリープ症、神経繊維腫症、乾癬、真菌感染症、エンドトキシンショック、移植拒絶、アテローム性動脈硬化に伴う血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎並びに術後狭窄及び再狭窄のような細胞増殖疾患の治療に有用であり得る (U.S. Patent No. 6,114,365)。CDKはまたはアポトーシスにおいても役割を果たすことが知られている。従って、CDK阻害剤はガン、ウイルス疾患(例えばヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、シンドピスウイルス及びアデノウイルス)の治療、個人におけるHIV感染におけるAIDS発症の阻害;自己免疫疾患、例えば全身性狼瘡、エリテマトーデス、自己免疫仲介系球体腎炎、慢性関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、及び自己免疫真性糖尿病;神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、AIDS-関連痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、棘筋萎縮及び小脳変性;脊髄形成異常症候群、再生不良性貧血、心筋梗塞に伴う虚血性障害、卒中及び再灌流障害、不整脈、アテローム性動脈硬化、毒素誘導またはアルコール関連肝臓障害、血液病、例えば、慢性貧血及び形成貧血(plastic anemia);筋肉または骨格システムの変性疾患、例  
20  
30

【0007】

また、幾つかのサイクリン依存キナーゼ阻害剤を他の抗ガン剤との組み合わせ治療において使用し得ることが見出された。例えば、サイクリン依存キナーゼ阻害剤であるフラボピリドールの細胞毒性が、他の抗ガン剤との組み合わせ治療において使用されている (Cancer Research, 57, 3375 (1997))。

また、最近、CDK阻害剤がガンの化学防御に有用であり得ることが報告された。化学防御は、変異誘発性イベントの開始を妨害するか、または既に侵襲された前癌状態の細胞の進行の妨害することにより、浸潤ガンの発達を阻害するかまたは腫瘍再発を阻害することと、定義される (U.S. Patent No. 6,110,730)。  
40

さらに、最近cdk5がtauタンパクのホスホリル化に関連し、そのためCDK阻害剤がアルツハイマー病の治療に有用であり得ることが見出された (J. Biochem., 117, 741-749, 1995)。

【0008】

この一連の証拠から、cdkファミリーの小さな分子の阻害剤をガン化学療法へのアプローチとして集中した探索が行われた。5-置換-インデノ[1,2-c]ピラゾール類をcdk阻害剤とする本発明に関連するいずれの例も知られていない。インデノ[1,2-c]ピラゾール類が抗ガン活性を有する一ケースが報告されている。非関連の有用性及び構造を有するインデノ  
50



## 【0014】

このシリーズの化合物は本発明の一部では無いと考えられる。

## 【0015】

発明の要約

本明細書は、触媒的サブユニットcdk1-9及びサイクリンA-Hとして知られる制御サブユニットに関連する、サイクリン依存キナーゼとして知られる酵素クラスの強力な阻害剤である、新規なクラスのインデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン類またはその薬学的に許容される塩形態について述べる。

## 【0016】

本発明の他の目的は、本発明の化合物の一つ又はその薬学的に許容される塩の治療学的有効量を投与することにより、CDK活性に伴う増殖性疾患の新規な治療方法を提供することである。 10

本発明の他の目的は、本発明の化合物の一つ又はその薬学的に許容される塩の治療学的有効量を投与することにより、CDK活性に伴うガンの新規な治療方法を提供することである。

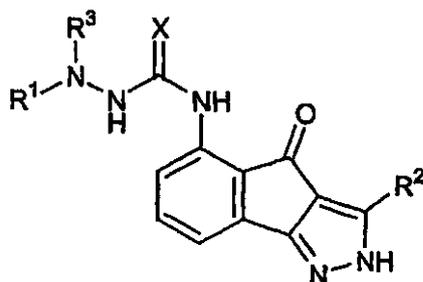
## 【0017】

本発明の他の目的は、治療学的に有効量の、本発明の化合物の一つと、放射線治療、化学的毒性(chemotoxic)または化学的抑制(chemostatic)薬剤のような既知の抗ガン治療の一つまたは複数との組み合わせを投与することを含む、増殖性の疾患を治療する新規な方法を提供することである。 20

本発明者らにより、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩がサイクリン依存キナーゼ阻害剤であることが発見され、これらの及び他の目的は達成された；

## 【0018】

【化4】



(I)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びXは下記に定義されるとおりである。)

## 【0019】

好ましい態様の詳細な説明

本発明は特に新規なサイクリン依存キナーゼ阻害剤(cdks)に関するが、しかしそれのみではなく、cdk/サイクリン複合体の阻害剤にも関する。本発明の阻害剤は、インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン類似体である。特定の類似体はcdk類及びそのサイクリン結合複合体類に対する活性に選択的であり、かつ他の既知のセリン/スレオニンキナーゼ類(例えばプロテインキナーゼA(PKA)及びプロテインキナーゼC(PKC))に対してはより低い活性を示した。 40

## 【0020】

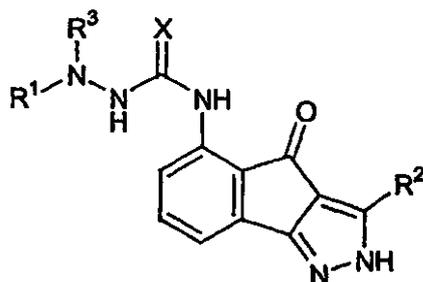
本明細書において、本発明の阻害剤は、細胞サイクルの機構を阻害することができ、従って、細胞成長及び分化を最終的に制御する細胞サイクルの進行を調節に有用であり得る。そのような化合物は、過剰な細胞増殖に伴う疾患を有する患者の治療(例えばガン、乾癬、不必要な白血球の増殖を含む免疫疾患、再狭窄(restinosis)及び他の平滑筋細胞疾患 50

等の治療)に有用である。

本発明の第一の態様として、式(I)の新規な化合物について述べる。

【0021】

【化5】



(I)

10

【0022】

XはOまたはSから選択される；

R<sup>1</sup>は次の群から選択される：0-5のR<sup>4</sup>により置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>員炭素環及び0-5のR<sup>5</sup>により置換された3-10員ヘテロ環、ただしR<sup>1</sup>がフェニルである場合には、R<sup>1</sup>は1-5のR<sup>4</sup>で置換される；

20

R<sup>2</sup>は次の群から選択される：H、0-3のR<sup>6</sup>で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル、0-3のR<sup>6</sup>で置換されたC<sub>2-10</sub>アルケニル、0-3のR<sup>6</sup>で置換されたC<sub>2-10</sub>アルキニル、-(CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>、0-5のR<sup>4</sup>で置換されたC<sub>3-10</sub>員炭素環、及び0-5のR<sup>5</sup>で置換されかつO、N及びSから選択された1-4のヘテロ原子を有する3-10員ヘテロ環；

R<sup>3</sup>は次の群から選択される：H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル；

R<sup>4</sup>は次の群から独立に選択される：ハロ、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、=O、OR<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、及びO、N及びSから選択された1-4のヘテロ原子を有する5-10員ヘテロ環；

30

或いは、隣接する炭素原子上に二つのR<sup>4</sup>が存在する場合には、一緒になって -OCH<sub>2</sub>O- 若しくは -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- を形成する；

R<sup>5</sup>は次の群から独立に選択される：ハロ、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、OR<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、CON(R<sup>9</sup>)[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>]、CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、及びSO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>；

R<sup>6</sup>は次の群から独立に選択される：ハロ、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NR<sup>8</sup>NR<sup>8a</sup>R<sup>8a</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、=O、OR<sup>7</sup>、COR<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、0-5のR<sup>4</sup>で置換されたC<sub>3-10</sub>員炭素環、及び0-3のR<sup>7</sup>で置換された、O、N、及びSから選択された1-4ヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環；

40

R<sup>7</sup>は次の群から独立に選択される：H、ハロ、-CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、NR<sup>8</sup>NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>、NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>、=O、R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>、COR<sup>8</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、CONR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、NHC(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル；

R<sup>7a</sup>は次の群から独立に選択される：H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル；

或いは、R<sup>7</sup>及びR<sup>7a</sup>はそれらが結合する原子と一緒に、環上に4-8原子を有するヘテロ環であって、更に0-1のN、S、またはO原子を有し、かつ0-3のR<sup>7c</sup>で置換されているヘテロ環を形成する；

R<sup>7b</sup>は次の群から独立に選択される：H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シク

50

ロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル；

$R^{7c}$ は次の群から独立に選択されるハロ、-CN、 $N_3$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルキルアルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $NR^7R^{7b}$ 、 $R^8R^{8a}N(CR^9R^{9a})_m$ 、 $=O$ 、 $OR^7$ 、 $R^8O(CR^9R^{9a})_m$ 、 $COR^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $CONR^7R^{7b}$ 、 $NHC(O)NR^7R^{7b}$ 、 $NHC(S)NR^7R^{7b}$ 、 $NR^7C(O)OR^{7b}$ 、 $NR^7C(O)R^{7b}$ 、 $C(=NR^8)R^{8a}$ 、 $C(=NR^8)NR^{8a}R^{8b}$ 、 $SO_2NR^7R^{7b}$ 、 $SO_2R^{7b}$ 、及びO、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環；

$R^8$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル；

$R^{8a}$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル、及びベンジル；

或いは、 $R^8$ 及び $R^{8a}$ はそれらが結合する原子と一緒に、環上に4-8原子を有するヘテロ環であって、0-1のN、S、またはO原子を有するヘテロ環を形成する；

$R^{8b}$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルキルアルキル、フェニル及びベンジル；

$R^9$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル；

$R^{9a}$ は次の群から独立に選択される：H、 $C_{1-4}$ アルキル；

$R^{10}$ は次の群から独立に選択される： $NR^7R^{7a}$ 、0-3の $R^7$ で置換された $C_{3-10}$ 員炭素環、及び0-3の $R^7$ で置換された、O、N、及びSから選択された1-4のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロ環；及び

mは独立に0、1、2、3及び4から選択される；

またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ形態、N-オキシド体若しくは立体異性体。

#### 【0023】

好ましい実施態様において、式(I)の化合物は以下から選択される：

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-ホモピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-(4-メチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

#### 【0024】

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピラジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(3-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピラジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

#### 【0025】

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(3-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン；

10

20

30

40

50

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

【0026】

3-(4-(4-イソプロピルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-イソプロピルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

【0027】

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(1-メチルピペラジン-4-イル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-ホモピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-メチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-エチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-イソプロピルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

【0028】

3-(4-(4-(N,N-ジメチルアミノ)ピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-ピロリジノピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(4-(4-ピペリジノピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;

3-(2,4-ジメチルチアゾリル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン;またはこれらの薬学的に許容される塩。

【0029】

本発明の他の態様は、薬学的に許容される担体及び治療学的に有効量の式(I)の化合物を含む医薬組成物である。

本発明の他の態様は、治療学的に有効量の式(I)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩を、治療が必要な宿主に投与することを含むCDK活性に関連する増殖性の疾患の治療方法である。

【0030】

本発明の他の態様は、薬学的に有効量の式(I)の化合物を患者に投与することを含む、CDK活性に関連する増殖性の疾患細胞を治療する方法であって、前記増殖性の疾患は、アルツハイマー病、ウイルス感染、自己免疫疾患、真菌症、ガン、乾癬、アテローム性動脈硬化に伴う血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、神経変性疾患及び術後狭窄及び再狭窄、からなる群より選択される上記方法に関する。

## 【0031】

本発明の他の態様は、薬学的に有効量の式( I )の化合物を患者に投与することを含む、CDK活性に関連するガンを治療する方法であって、前記ガンは、以下からなる群より選択される：膀胱癌、胸部癌、大腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌（小細胞肺癌を含む）、食道癌、胆嚢癌、子宮癌、膵臓癌、胃癌、頸部癌、甲状腺癌、前立腺癌及び皮膚癌（扁平上皮癌を含む）；リンパ系列の造血性腫瘍（白血病、急性リンパ球白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞性白血病、及びパーケットリンパ腫を含む）；骨髄系列の造血性腫瘍（急性及び慢性の、骨髄性白血病、骨髄形成異常症候群及び前骨髄球性白血病を含む）；間葉起源の腫瘍（繊維肉腫及び横紋筋肉腫を含む）；中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及びシュワン腫を含む）；他の腫瘍（メラノーマ、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、ケラトクタントーマ（keratocanthoma）、甲状腺濾胞ガン及びカボジ肉腫を含む）。

10

## 【0032】

本発明の他の態様は、薬学的に有効量の式( I )の化合物を患者に投与することを含む、患者におけるアポトーシスに関連した疾患を治療する方法であって、前記アポトーシスに関連した疾患がガン、ウイルス感染、自己免疫疾患、及び神経変性疾患からなる群より選択される上記方法である。

本発明の他の態様は、薬学的に有効量の式( I )の化合物を患者に投与することを含む、患者におけるガンの血管形成及び転移を抑制する方法である。

20

本発明の他の態様は、薬学的に有効量の式( I )の化合物を患者に投与することを含む、患者におけるプロテインキナーゼに伴う疾患を治療する方法であって、前記プロテインキナーゼがe.g. プロテインキナーゼ C、her2、raf1、MEK1、MAPキナーゼ、EGFレセプター、PDGFレセプター、IGFレセプター、PI3キナーゼ、ウィール（weel）キナーゼ、Src、及びAbiからなる群より選択される上記方法である。

## 【0033】

本発明の他の態様は、CDK阻害有効量の式( I )の化合物を患者に投与することを含む、患者における細胞性RNA及びDNA合成のレベルを調節する方法である。

本発明の他の態様は、CDK阻害有効量の式( I )の化合物を患者に投与することを含む、患者におけるウイルス感染を治療する方法であって、前記ウイルス感染がHIV、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、シンドビスウイルス及びアデノウイルスからなる群より選択される上記方法である。

30

## 【0034】

本発明の他の態様は、CDK阻害有効量の式( I )の化合物を患者に投与することを含む、患者におけるガンの化学防御を行う方法である。

本発明の他の態様は、有効量の式( I )の化合物とCDKを含む組成物とを混合することを含むCDK活性を阻害する方法である。

## 【0035】

本発明の他の態様は、患者におけるCDK活性に伴うガンを治療する方法であって、前記患者に式( I )の化合物の薬学的に有効量を、既知の抗ガン治療（例えば、放射線治療）または細胞増殖抑制性若しくは細胞毒性の薬剤（例えば、以下に制限されないが、シスプラチンやドキシソルピシンのようなDNA相互作用薬剤、エトポシドのようなトポイソメラーゼI阻害剤、CPT-11やトポテカンのようなトポイソメラーゼI阻害剤、パクリタキセル、ドセタキセルまたはエポシロン（epothilones）のようなチューブリン相互作用薬剤、タモキシフェンのようなホルモン薬剤、5-フルオロウラシルのようなチミジレート合成阻害剤、及びメトキシトレキセート（methoxtrexate）のような代謝拮抗物質）との組み合わせ（同時または逐次投与）で投与することを含む、上記方法である。

40

## 【0036】

本発明の他の態様は、薬学的に有効量の式( I )の化合物を、以下の群より選択される既知の抗増殖性薬剤と組み合わせて（同時又は逐次投与）、CDK活性に関連する増殖性の疾

50

患を有する患者に投与することを含む、CDK活性に関連する増殖性の疾患を治療する方法に関する：アルトレタミン (altretamine)、ブスルファン、クロランブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、チオテパ、クロドリビン (cladribine)、フルオロウラシル、フロクスウリジン (floxuridine)、ゲムシタピン (gemcitabine)、チオグアニン、ペントスタチン、メトトレキセート、6-メルカプトプリン、シタラビン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン (oxaliplatin)、イプロプラチン (iproplatin)、テトラプラチン (tetraplatin)、ロバプラチン (lobaplatin)、JM216、JM335、フルダラビン (fludarabine)、アミノグルテチミド、フルタミド (flutamide)、ゴセレリン (goserelin)、ロイプロリド (leuprolide)、メゲステロールアセテート (megestrol acetate) 10、シプロテロンアセテート、タモキシフェン、アナストロゾール (anastrozole)、ピカルタミド (bicalutamide)、デキサメタゾン、ジエチルスチルベストロール、プレドニゾン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシルピシン (doxorubicin)、イダルピシン、ミトキサントロン、ロソキサントロン (losoxantrone)、ミトマイシン-c、プリカマイシン (plicamycin)、パクリタキセン、ドセタキセル、CPT-11、エポシロンス (epothilones)、トポテカン (topotecan)、イリノテカン、9-アミノカンプトテカン (9-amino camptothecan)、9-ニトロカンプトテカン (9-nitro camptothecan)、GS-211、エトポシド、テニポシド、ピンblasチン、ピンクリスチン、ビノレルビン (vinorelbine)、プロカルバジン、アスパラギナーゼ、ペガスパルゲース (pegaspargase) 20、メトキシトレキセート (methoxtrexate)、オクトレオチド、及びエストラムスチン、ヒドロキシウレア。

## 【0037】

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK1阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK1活性を抑制する方法である。

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK2阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK2活性を抑制する方法である。

## 【0038】

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK3阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK3活性を抑制する方法である。 30

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK4阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK4活性を抑制する方法である。

## 【0039】

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK5阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK5活性を抑制する方法である。

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK6阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK6活性を抑制する方法である。 40

## 【0040】

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK7阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK7活性を抑制する方法である。

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK8阻害有効量の請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK8活性を抑制する方法である。

本発明の他の態様は、投与が必要な患者に、CDK9阻害有効量の請求項1記載の化合物また 50

はその薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグ形態を投与することを含む、CDK9活性を抑制する方法である。

【0041】

本発明の更なる目的は、CDK活性に関連する増殖性の疾患を治療する医薬キットであって、分離した複数の容器を含み、少なくとも一つの容器に式(1)の化合物を含み、及び少なくとも一つの他の容器に—または複数の、下記化合物からなる群より選択される化合物；アルトレタミン(altretamine)、ブスルファン、クロランブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、チオテパ、クラドリピン(cladribine)、フルオロウラシル、フロクスウリジン(floxuridine)、ゲムシタピン(gemcitabine)、チオグアニン、ペントスタチン、メトトレキセート、6-メルカプトプリン、シタラピン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン(oxaliplatin)、イプロプラチン(iproplatin)、テトラプラチン(tetraplatin)、ロバプラチン(lobaplatin)、JM216、JM335、フルダラピン(fludarabine)、アミノグルテチミド、フルタミド(flutamide)、ゴセレリン(goserelin)、ロイプロリド(leuprolide)、メゲステロールアセテート(megestrol acetate)、シプロテロンアセテート、タモキシフェン、アナストロゾール(anastrozole)、ピカルタミド(bicalutamide)、デキサメタゾン、ジエチルスチルベストロール、プレドニゾン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシルピシン(doxirubicin)、イダルピシン、ミトキサントロン、ロソキサントロン(losoxantrone)、ミトマイシン-c、プリカマイシン(plicamycin)、パクリタキセン、ドセタキセル、CPT-11、エポシロンズ(epothilones)、トポテカン(topotecan)、イリノテカン、9-アミノカンプトテカン(9-amino camptothecin)、9-ニトロカンプトテカン(9-nitro camptothecin)、GS-211、エトポシド、テニポシド、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルピン(vinorelbine)、プロカルバジン、アスパラギナーゼ、ペガスパルゲース(pegaspargase)、メトキシトレキセート(methotrexate)、オクトレオチド、及びエストラムスチン、ヒドロキシウレア、を含み、及び前記容器が任意に薬学的担体を含む、キットを提供することであり、前記キットは本発明の組み合わせ治療を行うために有効に使用し得る。

10

20

【0042】

本発明の更なる目的は、過剰な細胞増殖に関連する疾患を治療する方法であって、前記患者に治療学的に有効量の式(1)の化合物を、患者における過剰細胞の増殖が低減するように投与することを含む方法を提供することである。

30

本発明のいくつかの特徴については明確にするために、異なる態様として個々に記載したが、一つの態様の組み合わせとして提供されてもよいことは理解される。本発明の特徴の一つの態様づつに記載したが、これらは分離してまたは適するサブコンビネーションとしてもよい。

【0043】

発明の詳細な説明

上述したように、本発明の記載にわたって、以下の用語は特に示さない限り以下の意味に理解されるべきである。

定義

40

本明細書において、以下の用語及び表現は示された意味を有する。

【0044】

用語“本発明の化合物”及び相当する表現は、上記で述べた本発明の化合物(すなわち、式(1)の化合物)を含み、その表現は、プロドラッグ、薬学的に許容される塩、及び溶媒和物(例えば水和物)を、状況が許容する範囲で包含する。同様に、中間体についての記載は、それら自身がクレームされているか否かに関わらず、その塩及び溶媒和物を、状況が許容する範囲で含む。明示のために、状況が許す場合には、特定の例が明細書に示されるが、これらの例は純粹に例示のためであって、状況が許す限り、他の例の排除するものではない。

【0045】

50

用語“誘導体”は、酸のエステルまたはアミドや、アルコール若しくはチオールに対するベンジル基及びアミンに対するtert-ブトキシカルボニル基のような保護基等の、当業分野の化学者により、その修飾がルーチンであると考えられる化学的に修飾された化合物を意味する。

用語“有効量”は、本発明の化合物/組成物が目的の治療効果を奏する上で有効な量を意味する。

【0046】

用語“アミン保護基”は、合成手順において望ましくない反応からアミノ基を保護し、選択的に除去される、当業分野において知られている容易に除去し得る基を意味する。合成手順中の望ましくない反応から基を保護するためのアミン保護基の使用は、当業分野においてよく知られており、多数のそのような保護基が知られている。例えば、T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)、に記載があり、この記載を本明細書に組み入れるものとする。好ましいアミン保護基はアシル(ホルミル、アセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、o-ニトロフェニルアセチル、o-ニトロフェノキシアセチル、トリフルオロアセチル、アセトアセチル、4-クロロブチリル、イソブチリル、o-ニトロシンナモイル、ピコリノイル、アシルイソチオシアネート、アミノカプロイル、ベンゾイル等を含む)、及びアシロキシ(メトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル(BOC)、1,1-ジメチルプロピニルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル等を含む)である。

用語“酸不安定性アミン保護基”は、上に定義したアミン保護基であって、酸処理により容易に除去される一方、他の薬剤に対して比較的安定に残存するものである。好ましい酸不安定性アミン保護基としては、tert-ブトキシカルボニル(BOC)である。

【0047】

用語“水素化不安定性アミン保護基”は、上に定義したアミン保護基であって、水素添加により容易に除去される一方、他の薬剤に対して比較的安定に残存するものである。好ましい水素化不安定性アミン保護基はベンジルオキシカルボニル(CBZ)である。

用語“水素化不安定性酸保護基”は、上に定義した酸保護基であって、水素添加により容易に除去される一方、他の薬剤に対して比較的安定に残存するものである。好ましい水素化不安定性アミン保護基はベンジルである。

【0048】

用語“類似体”は、特定の化合物またはそのクラスの化合物の化学的に修飾された形態を含み、かつ前記化合物またはそのクラスの薬学のおよび/または薬理学的活性の特徴を維持する、化合物を意味する。

【0049】

用語“患者”は、ヒトと他の哺乳類双方を含む。

用語“医薬組成物”は、投与モード及び投与形態の性質に依存して、式(1)の化合物及び薬学的に許容される以下から選択される少なくとも一つの成分を含む組成物を意味する；担体、希釈剤、補助剤、賦形剤、またはビヒクル、例えば保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、潤滑剤及び分散剤。

【0050】

懸濁剤の例としては、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天及びトラガカント、またはこれらの物質の混合物が挙げられる。微生物の作用の阻害を、様々な抗菌剤及び抗真菌剤により確保することができる。例えば、パラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等である。また等張剤を含んでもよく、例えば、糖、食塩糖である。注入可能な薬学的形態の延長された吸収を、吸収を遅延

10

20

30

40

50

する薬剤を使用することにより可能にする。例えば、アルミニウムモノステアレート及びゼラチンである。適する担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール類、適するこれらの混合物、植物油(例、オリーブオイル)及び注入可能な有機エステル(例、オレイン酸エチル)が挙げられる。賦形剤の例としては、ラクトース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムが挙げられる。崩壊剤の例としては、デンプン、アルギン酸類及び特定の複合体シリケート類が挙げられる。潤滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、並びに高分子量ポリエチレングリコール類が挙げられる。

**【0051】**

用語“溶媒和物”は、本発明の化合物と一または複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には、水素結合を含む。幾つかの例においては、溶媒和物は単離することが可能であり、例えば、一または複数の溶媒分子が、結晶固体の結晶格子中に組み入れられた場合である。“溶媒和物”は溶液相及び単離可能な溶媒和物の双方を包含する。溶媒和物の例としては、水和物、エタノール化物、メタノール化物等が挙げられる。

10

**【0052】**

用語“アルキル”は、特定の炭素原子数を有する分岐鎖及び直鎖飽和脂肪族炭化水素基を包含することを意図している。アルキルの例としては、以下に制限されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、及び*s*-ペンチルが挙げられる。更に、この用語は、非置換または置換アルキル基を含むことを意図しており、後者は、これらに制限されないが、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、アルコキシ、エステル、エーテル、シアノ、ホスホリル、アミノ、イミノ、アミド、スルフヒドリル、アルキルチオ、チオエステル、スルホニル、ニトロ、ヘテロシクロ、アリールまたはヘテロアリールにより置換された一以上の水素置換を有する。また、適する場合には、置換された基それ自身が置換され得ることは当業者に理解される事項である。本明細書において用語“ハロ”または“ハロゲン”は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを意味する。

20

**【0053】**

本明細書において“炭素環”または“炭素環残基”はシクロアルキル、シクロアルケニル、またはハリル(haryl)基を意味する。そのような炭素環の例としては、以下に制限されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル; [3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、またはテトラヒドロナフチル(テトラリン)が挙げられる。

30

**【0054】**

用語“シクロアルキル”は、非芳香族の、約3~約10炭素原子、好ましくは約5~約10炭素原子の、単一または複数の環状系を意味する。単一環状系の好ましい環サイズは、約5~約6の環上原子を含む。

シクロアルキルは、同じでも異なってもよく、かつ本明細書において定義される一以上の置換基により任意に置換されている。単一環状シクロアルキルの例としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

40

複数環状シクロアルキルの例としては、1-デカリン、ノルボルニル、アダマント-(1-または2-)イル等が挙げられる。

**【0055】**

用語“シクロアルケニル”は、非芳香族の、約3~約10炭素原子、好ましくは約5~約10炭素原子を有し、かつ少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する、単一または複数の環状系を意味する。単一環状系の好ましい環サイズは、約5~約6の環上原子を含む。シクロアルケニルは、同じでも異なってもよく、かつ本明細書において定義される一以上の置換基により任意に置換されている。単一環状シクロアルケニルの例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等が挙げられる。複数環状シクロアルケ

50

ニルの例としては、ノルボニレニルが挙げられる。

【0056】

用語“アリアル”は、約5～約10炭素原子、好ましくは約5～約6炭素原子を有する、芳香族の単一または複数の環状系である。アリアルは任意に同じでも異なってもよく、かつ本明細書において定義される一以上の置換基により任意に置換されている。アリアル基の例としては、フェニル若しくはナフチル、または置換フェニル若しくは置換ナフチルである。

【0057】

用語“シクロアルキルアルキル”は、シクロアルキル-アルキル基を意味し、シクロアルキル及びアルキルは本明細書において定義されるとおりである。好ましいシクロアルキルアルキルは、低級アルキル基を有する。シクロアルキルアルキル基の例としては、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、及びシクロヘキシルプロピルが挙げられる。

【0058】

本明細書において、用語“ヘテロ環”または“ヘテロ環系”は、ヘテロシクリル、ヘテロシクレニル、またはヘテロアリアル基を含むことを意味し、N、O及びSからなる群より独立に選択される1～4ヘテロ原子及び炭素原子から構成され、上述したヘテロ環系がベンゼン環に縮合した二環基を含む。窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよい。複素環は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子に結合したペンダント基に結合していてもよく、安定な構造を与える。複素環は、もし得られた化合物が安定である場合には、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。もし特に記載される場合には、ヘテロ環における窒素は任意に4級化されてもよい。ヘテロ環上のS及びO原子の合計数が1を越える場合には、これらのヘテロ原子は互いに隣接しないことが好ましい。ヘテロ環上のS及びO原子の合計数が1より大きくないことが好ましい。

【0059】

ヘテロ環の例としては、以下に制限されないが、1H-インダゾール、2-ピロリドニル、2H, 6H-1,5,2-ジチアジニル、2H-ピロリル、3H-インドリル、4-ピペリドニル、4aH-カルバゾール、4H-キノリジニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニルベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、b-カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニルペリミジニル(perimidinyl)、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル、フェナルサジニル(phenarsazinyl)、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル(phenoxathiinyl)、フェノキサジニル、フアラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チア

10

20

30

40

50

ンスレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、キサントニルが挙げられる。好ましいヘテロ環としては、以下に制限されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキシインドール、ベンズオキサゾリニル、またはイサチオニルが挙げられる。また、例えば上記ヘテロ環を含む縮合環及びスピロ化合物が挙げられる。

#### 【0060】

用語“ヘテロシクレニル”には、非芳香族の、約3~約10炭素原子、好ましくは約4~約8炭素原子を有し、環上の一または複数の炭素原子が炭素以外のヘテロ元素、例えば、窒素、酸素または硫黄原子であり、かつ少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する、単一環または複数環の炭化水素環状系を意味する。環状系の環の好ましいサイズは、約5~約6環上原子を含む。ヘテロシクレニルの前に接頭辞としてアザ、オキサまたはチアの定義は、少なくとも窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクレニルは任意に、本明細書において定義された一つのまたはR<sup>4</sup>置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクレニルの窒素または硫黄原子は任意に、相当するN-オキシド、S-オキシド またはS,S-ジオキシドに酸化される。本明細書において“ヘテロシクレニル”は、限定するためではなく単に例示のために挙げるが、Paquette, Leo A. ; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), 特にC 20  
hapters 1, 3, 4, 6, 7, 及び9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 特にVolumes 13, 14, 16, 19, 及び28; 及び"J. Am. Chem. Soc. 82:5566 (1960)"に記載のものが挙げられる。単環状アザヘテロシクレニル基の例としては、1,2,3,4-テトラヒドロピリジン、1,2-ジヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン、2-ピロリニル、3-ピロリニル、2-イミダゾリニル、2-ピラゾリニル等が挙げられる。オキサヘテロシクレニル基の例としては、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、ジヒドロフラニル、及びフルオロジヒドロフラニルが挙げられる。好ましいものはジヒドロフラニルである。複数環のオキサヘテロシクレニル基の例としては、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプテニルが挙げられる。好ましい単環状チアヘテロシクレニル環として 30  
は、ジヒドロチオフェニル及びジヒドロチオピラニルが挙げられ、より好ましくはジヒドロチオフェニルが挙げられる。

#### 【0061】

用語“ヘテロシクルル”は、非芳香族の、約3~約10炭素原子、好ましくは約4~約8炭素原子を有し、環上の一または複数の炭素原子が炭素以外のヘテロ元素、例えば窒素、酸素または硫黄原子である、単環または複数環の環状系を意味する。環系の環の好ましいサイズは、約5~約6の環上原子を含む。ヘテロシクルルの前に接頭辞としてアザ、オキサまたはチアの定義は、少なくとも窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロシクルルは任意に、本明細書において定義された、一つまたは複数のR<sup>4</sup>置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクレニルの窒素または硫黄原子は任意に 40  
、相当するN-オキシド、S-オキシド またはS,S-ジオキシドに酸化される。

#### 【0062】

本明細書において用語“ヘテロシクルル”は、限定するためではなく単に例示のために挙げるが、Paquette, Leo A. ; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), 特にChapters 1, 3, 4, 6, 7, 及び9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在), 特にVolumes 13, 14, 16, 19, 及び28; 及び"J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960)に記載のものが挙げられる。

#### 【0063】

単環状ヘテロシクルル環の例としては、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、モル 50

ホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル等が挙げられる。

【0064】

用語“ヘテロアリアル”は、約5～約10炭素原子を有する、芳香族の単環または複数環の環系であり、環上の一または複数の原子が、炭素以外のヘテロ元素、例えば、窒素、酸素または硫黄原子である。前記環系の環の好ましいサイズは、約5～約6の環上原子を含む。ヘテロアリアルはまた、本明細書において定義された、同じでも異なってもよい、一つまたは複数のR<sup>4</sup>置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリアルの前に接頭辞としてアザ、オキサまたはチアの定義は、少なくとも窒素、酸素または硫黄原子がそれぞれ環原子として存在することを意味する。ヘテロアリアルの窒素原子は、任意に相当するN-オキシドに酸化されてもよい。本明細書においてヘテロアリアルは、限定するためではなく単に例示のために挙げるが、Paquette, Leo A. ; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), 特にChapters 1, 3, 4, 6, 7, 及び9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 特にVolumes 13, 14, 16, 19, 及び28; 及び"J. Am. Chem. Soc. 82:5566 (1960)"に記載のものが挙げられる。ヘテロアリアル及び置換ヘテロアリアル基の例としては、ピラジニル、チエニル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピロリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリダジニル、キノキサリニル、フトラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、ベンゾフラザニル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、チエノピリジル、チエノピリミジル、ピロロピリジル、イミダゾピリジル、ベンゾアザインドール、1,2,4-トリアジニル、ベンズチアゾリル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1,3,4-チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル及びトリアゾリルが挙げられる。

10

20

【0065】

本明細書において、“薬学的に許容される塩”は、開示された化合物の誘導体であって、親化合物をその酸または塩基の塩とすることにより修飾したものである。薬学的に許容される塩の例としては、以下に制限されないが、アミン等の塩基性残基の無機質（ミネラル）または有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリまたは有機塩等が挙げられる。薬学的に許容される塩は、例えば非毒性無機または有機酸類から形成された親化合物の慣用的な非毒性塩または4級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような慣用的な非毒性の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等の無機酸から誘導されたもの、酢酸、プロピオン酸、琥珀酸、グリコール酸、ステアリン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモイック（pamoic）酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、蔞酸、イセチオン酸等が挙げられる。

30

【0066】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用的な化学的方法により塩基性または酸性基を有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態と、水若しくは有機溶媒若しくはこれらの二つの混合物中で、適する塩基または酸の化学量論量とを反応させることにより製造することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性溶媒が好ましい。適する塩リストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445に記載があり、この記載を本明細書に組み入れるものとする。

40

【0067】

用語“薬学的に許容される”は、正しい医学的判断の範囲内で、人及び動物の組織と接触

50

させた使用において適しており、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答または他の、妥当性のある利益/リスク比にみあった問題または合併症が無い、化合物、物質、組成物および/または剤型を意味する。

用語“薬学的に許容されるプロドラッグ”は、本明細書において、正しい医学的判断の範囲内で、人及び下級動物の組織と接触させた使用において適しており、妥当性のある利益/リスク比にみあった過度の毒性、刺激、アレルギー性応答等があり、かつその目的の使用において有効であり、さらに可能な場合には本発明の化合物の両性イオンを形成する。

【0068】

本明細書において、用語“プロドラッグ”は、哺乳類患者に投与したときに、本発明の活性な親薬剤をインビボにおいて放出する、共役結合した担体を含み意味である。プロドラッグ類は薬剤の様々な望ましい性質（例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造等）を増強させることが知られているため、本発明の化合物はプロドラッグ形態で投与されてもよい。

10

従って、本発明はクレームされた化合物のプロドラッグ、その投与方法及びそれを含む組成物をカバーすることを意図している。本発明のプロドラッグは、化合物中の官能基を、修飾物がルーチンの処理またはインビボにおいて切断されて親化合物を与えるように、修飾することにより、製造される。インビボにおける変換は、例えば、幾つかの代謝プロセス（例えば、カルボン酸、リン酸または硫酸エステルの化学的または酵素的加水分解または感受性官能基の還元または酸化）の結果であってもよい。

【0069】

20

プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基がいずれかの基に結合しており、哺乳類患者にプロドラッグを投与した場合に、切断されてそれぞれ遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、または遊離スルフヒドリル基を形成する、本発明の化合物を包含する。代謝による開裂でインビボにおいて容易に変換される官能基は、本発明の化合物のカルボキシル基と反応性のクラスの基を形成する。これらは、以下に制限されないが、アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、非置換及び置換アロイル(例、ベンゾイル及び置換ベンゾイル)、アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニル)、トリアルキシル(例、トリメチル-及びトリエチルシリル)、ジカルボン酸のモノエステル(例、サクシニル)等が挙げられる。本発明において有用な、代謝的に開裂可能な基を有する化合物は、インビボにおいて容易に開裂されるので、そのような基を有する化合物はプロドラッグとして作用する。代謝的に開裂可能な基を有する化合物は、代謝的に開裂可能な基の存在によって、向上した溶解性および/または親化合物に与える吸収率の結果から向上したバイオアベイラビリティを示し得るので有利である。プロドラッグの詳細な考察は以下の論文に記載されている: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p 396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs p.113-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, p. 692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A .C.S.Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. これらの引用文献は全て本件明細書に組み入れるものとする。

30

40

【0070】

用語“置換”は、“置換”を用いて表現されて示された原子上の一以上の水素が、示された群から選択された基により置換されたことを意味する。ただし、示された原子の通常の価は越えないものとし、置換により安定な化合物を与えるものとする。置換基がケト(すなわち =O)基である場合には、原子上の2水素原子が置換される。

用語“治療”は以下を意味する。

【0071】

50

(i) 疾病、障害および/または状態が病気の素因を有し得るがまだそのような病気であると診断されていない動物において、疾病、障害または状態に罹患することを防御する；  
(ii) 疾病、障害または状態を抑制する（すなわち、その進行を阻止する）；及び  
(iii) 疾病、障害または状態を軽減する（すなわち、疾病、障害および/または状態の退行を引き起こす）。

【0072】

本発明の化合物の製造

式(1)の特定の化合物には、異性体が存在し得ること、例えば、幾何異性体（例、EまたはZ異性体）及び光学異性体（例、RまたはS配置）があることは、当業者に明らかである。幾何異性体は、アルケニル基を有する本発明の化合物のシス及びトランス形態を含む。例えば、ラセミ体を分離したり、または光学活性な出発物質から合成する等、光学的に活性な形態をどのように製造するかについては当業者に周知である。全てのキラル、ジアステレオマー、ラセミ体及び全ての構造の幾何異性体が、立体化学または異性体について特に述べない限り、含まれる。

10

【0073】

そのような異性体は、既知の方法（例えば、クロマトグラフィー技術及び再結晶技術により）を応用または適用することにより混合物から分離することができ、または、例えば本明細書に記載される方法を応用または適用することにより、その中間体の相当する異性体からそれぞれ製造することができる。

本発明の化合物は、遊離塩基または遊離酸の形態で有用であり、またはその薬学的に許容される塩形態において有用である。全ての形態は本発明の範囲に入る。

20

【0074】

本発明の化合物を塩基性基で置換すると、酸付加塩が形成され、使用においてより簡便な形態である。また、実用的には、塩形態の使用は、遊離塩基形態の使用と実質的に等しい。酸付加塩を製造するために使用できる酸は、遊離塩基と混合すると薬学的に許容される塩を生成するもの、すなわち、そのアニオンが塩の薬学的投与量において動物に対して非毒性である塩が好ましく、それにより遊離塩基に固有のCDK阻害活性という利点が、アニオンに起因する副作用により損なわれない。前記塩基性化合物の薬学的に許容される塩が好ましいが、特定の塩自体が中間生成物としてのみ望ましい場合であっても（例えば、塩が精製または単離の目的においてのみ形成された場合や、イオン交換法により薬学的に許容される塩を製造する中間体として使用される場合）、全ての酸付加塩類は、遊離塩基源として有用である。

30

【0075】

本発明の更なる特徴において、本発明の化合物の酸付加塩は、既知の方法の応用または適用により、相当する酸と遊離塩基との反応により製造できる。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、遊離塩基を、適する酸を含む、水溶液または水性アルコール溶液または他の適する溶媒中に溶解し、溶液を蒸発させることにより塩を単離するか、または遊離塩基を有機溶媒中の酸と反応させて、塩を直接得るか若しくは溶液の濃縮により得ることにより、製造することができる。

【0076】

本発明の化合物の酸付加塩は、既知の方法の応用または適用に塩から再生することができる。例えば、本発明の親化合物を、その酸付加塩から、それにアルカリ（例、炭酸ナトリウム水溶液またはアンモニア水溶液）を添加することにより再生することができる。

40

本発明の化合物を酸性基で置換した場合、塩基付加塩を形成することができ、これは使用により簡便な形態である。また、実用的には、塩形態の使用は、遊離酸形態の使用と実質的に等しい。塩基付加塩を製造するために使用できる塩基は、遊離酸と混合すると薬学的に許容される塩を生成するもの、すなわち、そのカチオンが塩の薬学的投与量において動物に対し非毒性である塩が好ましく、それにより遊離酸に固有のCDK阻害活性という利点が、カチオンに起因する副作用により損なわれない。

【0077】

50

本発明の範囲内の薬学的に許容される塩は、例えば、アルカリ及びアルカリ金属塩を含み、以下の塩基から誘導される：水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、クロリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、テトラメチルアンモニウムヒドロキシド等。

**【0078】**

本発明の化合物の金属塩は、水性または有機溶媒中の、選択された金属の水素化物、水酸化物、炭酸化物または同様の反応性化合物と、化合物の遊離酸形態を反応させることにより製造してもよい。使用し得る水性溶媒は、水または有機溶媒（好ましくはメタノールまたはエタノールのようなアルコール、アセトンのようなケトン、テトラヒドロフランのような脂肪族エーテルまたは酢酸エチルのようなエステル）と水との混合物であってもよい。

10

本発明の化合物のアミン塩は、水性または有機溶媒中のアミンと遊離酸形態の化合物を接触させることにより製造してもよい。適する水性溶媒は、水または、メタノールまたはエタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフランのようなエーテル類、アセトニトリルのようなニトリル類またはアセトンのようなケトン類と水との混合物であってもよい。アミノ酸塩を同様に製造してもよい。

本発明の化合物の塩基付加塩を、既知の方法の応用または適用によりその塩から再生することができる。例えば、本発明の親化合物を、その塩基付加塩から、それを酸（例、塩酸）で処理することにより再生することができる。

20

**【0079】**

薬学的に許容される塩は、4級の低級アルキルアンモニウム塩を含む。4級塩は、化合物中の塩基性窒素原子（非芳香族及び芳香族塩基性窒素原子を含む）の徹底的なアルキル化、すなわち、窒素基の非結合電子対を、ハロゲン化メチル（特にヨウ素化メチル）またはジメチルサルフェートによりアルキル化することにより製造される。4級化により、窒素原子は正に荷電し、それに伴う負の対イオンを有することになる。

本発明の化合物の幾つかは安定な塩を形成しないことは、当業者に自明である。しかし、酸付加塩は、窒素含有ヘテロアリアル基を有する本発明の化合物および/または置換基としてアミノ基を有する化合物により形成されやすい。本発明の化合物の好ましい酸付加塩は、酸不安定基でないものである。

30

**【0080】**

活性な化合物としてそれ自身が有用であるだけでなく、本発明の化合物塩は化合物の精製の目的、例えば、当業者に周知の技術により、塩と、本発明の化合物、副生成物および/または出発物質との溶解性の差異の利用による精製、において有用である。

本発明に従う化合物、例えば、出発物質、中間体または生成物を、本明細書に記載の方法または既知の方法（以前に記載の方法または文献に記載の方法）の応用または適用により、製造される。

**【0081】**

本発明において有用な化合物を、既知の方法（以前に記載の方法または文献に記載の方法、例えばR. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989の記載）の応用または適用により、製造してもよい。

以下に述べる反応において、最終生成物において必要な官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基を、反応における望ましくない関与を避けるために、保護することが必要であってもよい。

40

**【0082】**

従来保護基を、標準的実験方法に従い用いても良い。例えばT.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie in "Protective Groups in Organic Chemistry" Plenum Press, 1973.が参照さ

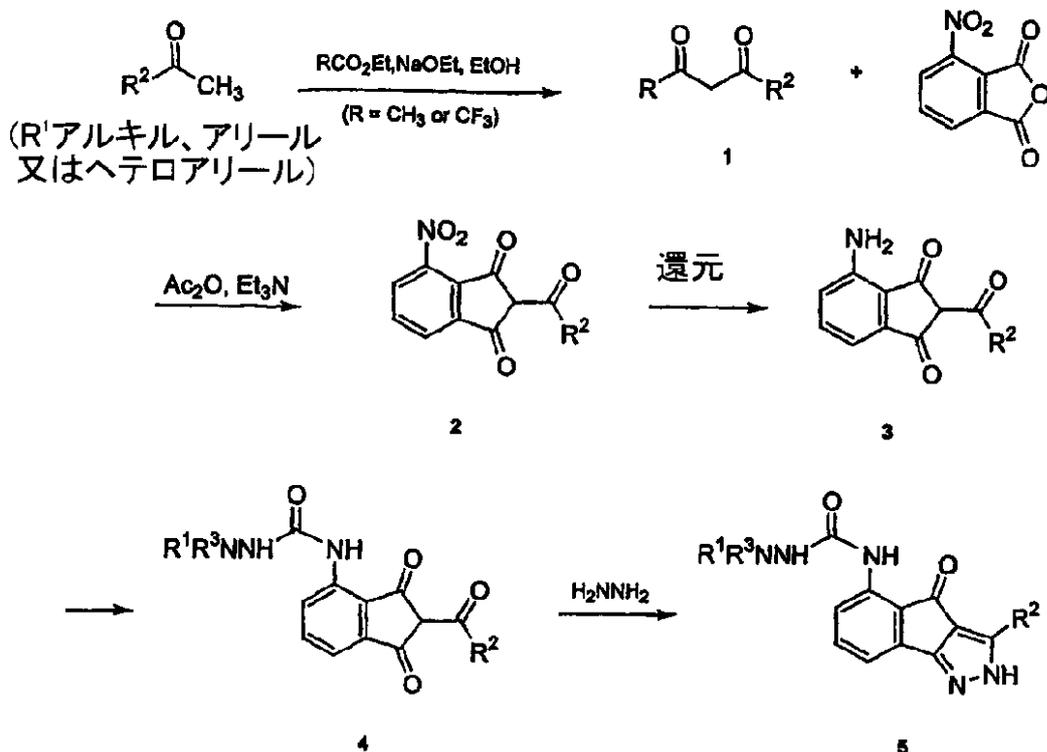
50

れる。

本発明の化合物の好ましい合成方法は、これらに限定されないが、以下に記載される方法が挙げられる。以下において引用される各文献は本明細書に全て組み入れるものとする。

【0083】

【化6】



10

20

スキーム 1

【0084】

スキーム 1 に、インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン類を製造する方法を示した。この方法を本発明の化合物を製造するのに使用することができる。この方法は、1,3-ジケトン 1 と、3-ニトロフタル酸無水物の縮合を、Rotberg and Oshkaya, Zh. Organ. Khim. 8:84-87, 1972; Zh. Organ. Kbim. 9:2548-2550, 1973 (本明細書にこの記載を全て組み入れるものとする) に記載されるように用いている。1,3-ジケトン類は、市販されていない場合には、当業者は必要なメチルケトン (R<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>) のアセチル化またはトフルオロアセチル化により製造することができる。ニトロ誘導体 2 のアニリン 3 への還元は、触媒的水素添加、酸性条件下での亜鉛または鉄による処理、または亜ジチオン酸ナトリウムや塩化スズのようなその他の還元剤による処理を含む様々な方法により行うことができる。

30

【0085】

アニリン 3 を相当するセミカルバジド 4 へ下記に述べる様々な方法により変換することができる。トリケトン 4 を次に高温で適する溶媒中でヒドラジンにより処理してインデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン環系を得る。

40

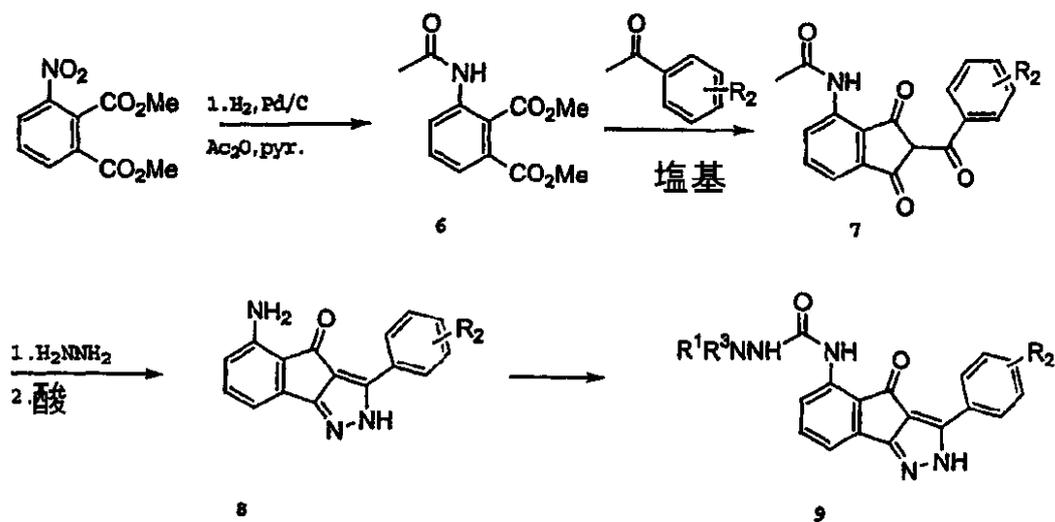
スキーム 1 のセミカルバジド 4 (X=O) は、アニリン 3 をアミノイソシアネート (RR'NCO) で処理することにより製造することができる。これらの試薬は、インシツで前駆体 (例、0-フェニルカーバメート (RR'NNHCO<sub>2</sub>Ph)) を用いて、塩基存在下で発生させる。または、塩基存在下でフェニルクロロホルメートにより上述したアニリン中間体を処理することにより中間体フェニルカーバメートを製造し、フェニルカーバメートをヒドラジンに高温で適する溶媒中で接触させることにより、セミカルバジドを製造することができる。本発明のチオセミカルバジド (X=S) は、上述したように、アニリン中間体をフェニルチオクロロホルメートで処理し、得られたフェニルチオカーバメートを適するヒドラジン誘導体と接

50

触させることにより、製造することができる。本発明のチオセミカルバジドはまた、相当するセミカルバジドを、五硫化磷またはローセン試薬 (Lawesson's reagent) のような試薬で処理することにより製造することができる。

【0086】

【化7】



10

20

スキーム2

【0087】

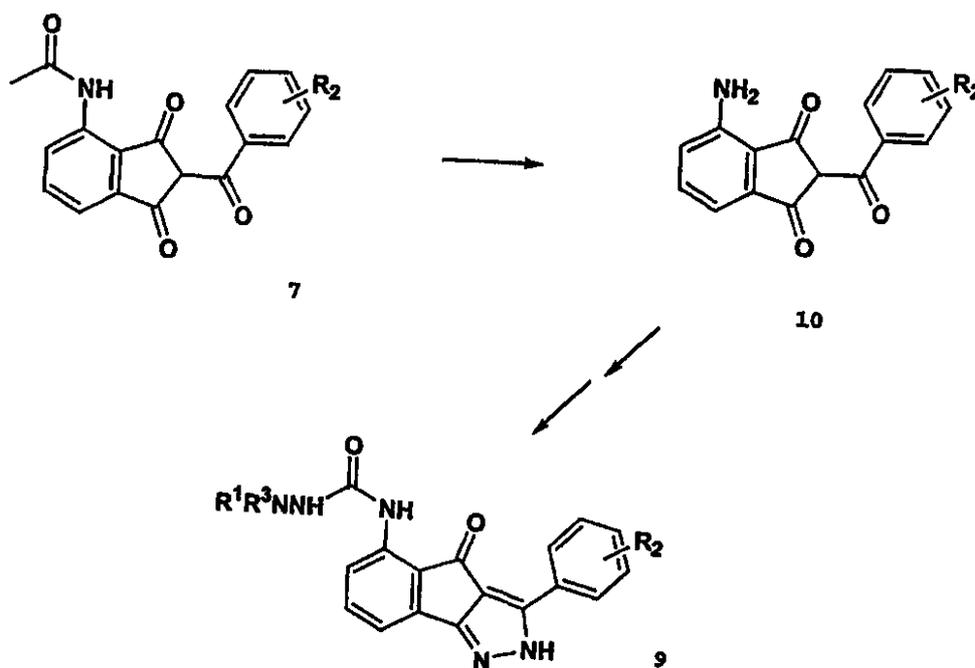
スキーム2に、インデノ[1,2-c]ピロゾール-4-オン類の他の合成方法を示した。この方法を本発明の化合物の製造に使用できる。ジメチル3-ニトロフタレートにニトロ基を触媒的水素化によりアミンに還元した。アニリンを無水酢酸と塩基としてピリジンを使用してアセチル化した。得られたアセトアミド6及びアセトフェノンの混合物を、高温で、適する溶媒中で強力な塩基で処理することにより、目的のトリケトン7を製造した。

トリケトン7を高温で適する溶媒中でヒドラジンで処理し、インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン環系を製造した。アミドを適当な溶媒中で強酸と加熱することにより脱アセチル化しアニリン8を製造した。このアニリンをセミカルバジド9へ、上記方法の一つを用いて変換した。

30

【0088】

【化8】



10

20

30

40

## スキーム3

【0089】

本発明の化合物を製造する第三の方法はスキーム3に示されている。スキーム2で製造した中間体トリケトン7を強力な酸で脱アセチル化することができる。次にアニリン10をインデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン類に、スキーム1において既に述べたのと同じ条件を用いて変換できる。

【0090】

本発明の多くの化合物を、スキーム1～3において製造したインデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン類から、基 $R^1$ 及び $R^2$ の生成により合成される。ピラゾール環は必要により、当業者に既知である広範な保護基により保護することができ、用いる化学反応に依存して保護基を選択しすることができる。

本発明の他の特徴は、以下の実施態様の記載から明らかになるが、これらは単に説明のためであって制限する意図のものではない。

【実施例1】

【0091】

実施例において使用される略語は以下に定義されるとおりである。“ ”は、摂氏を意味する。“CIMS”は化学イオン化質量分析法を意味する。“eq”は当量を意味する。“g”はグラムを意味する。“h”は時間(単位)を意味する。“mg”はミリグラムを意味する。“mL”はミリリットルを意味する。“mmol”は、ミリモルを意味する。“M”はモル(モル濃度)を意味する。“min”は分を意味する。“p-TsOH”は、パラトルエンスルホン酸を意味する。“DMF”はジメチルホルムアミドを意味する。“TFA”はトリフルオロ酢酸を意味する。

【0092】

実施例1

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの製造

【0093】

【化9】



117 g(610 mmol)の3-ニトロフタル酸無水物の560 mLの酢酸無水物懸濁液を、混合物が均一になるまで加熱し、溶液を室温まで冷却した。この溶液に236g(590 mmol)の12を添加した。得られた混合物を0 に冷却し、165 mL(1200 mmol)のトリエチルアミンを10分かけてゆっくり添加した。混合物を25 で攪拌し、0.5時間の間65 で加熱した。室温で冷却した後、1.0 N塩酸及び2000 mLのエタノールをよく攪拌した溶液中に反応混合物を加えた。得られた沈殿物をろ過により回収し、エタノールで洗浄し、乾燥して140gの13をオレンジ色の固体として得た。NMR (acetone-d<sub>6</sub>) 8.34(d, 2H, J = 9 Hz), 8.05(m, 3H), 7.07 (d, 2H, J = 9 Hz), 3.59(br s, 8H), 1.48 (s, 9H).

【0098】

工程 4. 13から14の合成

12.00 g(25 mmol)の13の50mLEタノール及び50mLのconc.アンモニウムヒドロキシド溶液へ、25 において500mLの水を添加し、その後15.3g (88 mmol)の亜ジチオン酸ナトリウムを添加した。得られた混合物を25 で16時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下、最初の容量の半分まで濃縮した。この溶液のpHを塩酸を用いて3に調整し、酢酸エチルで抽出した。

混合した抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた固体をエタノール/水から再結晶して8.40 gの14を緑色固体として得た。NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.20(d, 2H, J = 9 Hz), 7.44(t, 1H, J = 8 Hz), 7.02(d, 2H, J = 9 Hz), 6.96(d, 1H, J = 8Hz), 6.91(d, 1H, J = 8 Hz), 6.70(br s, 2H), 3.46 (br s, 8H), 1.43(s, 9H).

【0099】

工程 4. 14から15への合成

1.35 g(3 mmol)の14の化合物、1.65 g(12 mmol)の粉末炭酸カリウム及び50 mLのアセトン混合物へ、0.45 mL (3.6 mmol)のフェニルクロロホルメートを25 で添加した。反応混合物を25 で15時間攪拌した。混合物を200mLの水で希釈し、塩酸を用いてpHを3に調整し、酢酸エチルで抽出した。混合した抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた固体を95%エタノールから再結晶して0.95gの15をオレンジ色固体として得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 10.32 (brs, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.30 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.65 (t, 1H, J = 8.5 Hz), 7.48 (m, 3H), 7.23 (m, 3H), 6.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)

【0100】

工程 5. 15から16の合成

0.57 g (1 mmol)の15、0.25 g (2 mmol)の1-メチル-1-(2-ピリジニル)ヒドラジン (2-プロモピリジン及び1-メチルヒドラジンからM.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-31,の方法により製造した)、0.37 g (3mmol)の4-ジメチルアミノピリジン及び15 mLのDMSO溶液を、90 で4時間攪拌した。適当な温度に冷却後、混合物を60 mLの水で希釈し、塩酸を用いてpH5に調整した。混合した抽出物を水及びブラインで乾燥し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗生成物を得た。これはさらに生成することなく次の工程に用いた。

【0101】

工程 6. 16から17の合成

化合物16、0.10 mL (2 mmol)のヒドラジン水和物、0.014 g (0.2 mmol)のヒドラジン塩酸塩及び15 mLのエタノール混合物を20時間加熱還流した。還流しながら、混合物に10 mLの水を滴下することにより混合物を希釈した。混合物を適当な温度に冷却した後、沈殿物をろ過により回収して水性エタノールで洗浄し、減圧下濃縮して0.12 gの17を黄色固体として得た。

【0102】

工程 7. 16から実施例1の化合物の合成

0.12 gの17の10 mLトリフルオロ酢酸溶液を25 で2時間攪拌した。過剰のトリフルオロ酢酸を減圧下除去し、得られた固体をHPLCにより精製して0.050 gの組成物をそのTFA塩とし

10

20

30

40

50

て得た。ESI-MS m/e calcd for  $C_{27}H_{27}N_8O_2$ : 495.2257, found: 495.2262

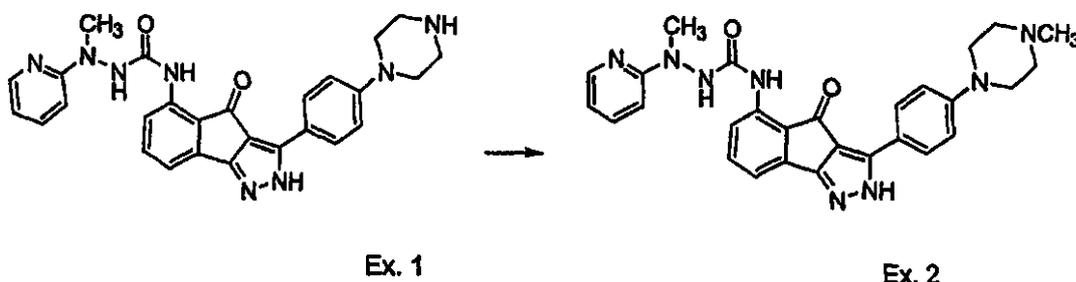
【0103】

実施例 2

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0104】

【化11】



10

実施例1の化合物(0.21 g, 0.29 mmol)の10 mLメタノール及び2 mL水溶液へ、25 において、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.45 g, 5.8 mmol)、シアノホウ素化水素ナトリウム(0.18 g, 2.9 mmol)、及び酢酸4滴を順に添加した。得られた溶液を25 において16時間 20 攪拌した。混合物を水で希釈した。次に濃塩酸で酸性(～pH1)に調整し、10分攪拌した。溶液を次に50%水酸化ナトリウム水溶液で塩基性(～pH13)に調整し、最後に1N塩酸でpH10に調整した。沈殿物をろ過により回収し、水で洗浄し、乾燥した。固体を過剰のトリフルオロ酢酸で溶解し、溶液をエタノールで希釈した。得られた沈殿物をろ過により回収し、エタノールで洗浄し、減圧下濃縮して、0.075 gの黄色生成物をそのTFA塩として得た。

20

ESI-MS m/e calcd for  $C_{28}H_{29}N_8O_2$ : 509.2413, found: 509.2412

【0105】

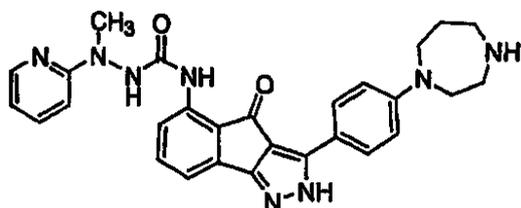
実施例 3

3-(4-ホモピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

30

【0106】

【化12】



40

4-(4-t-ブトキシカルボニルホモピペラジノ)アセトフェンを出発物資として用いて、実施例1に記載されるように製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{28}H_{29}N_8O_2$ : 509.2413, found: 509.2415

【0107】

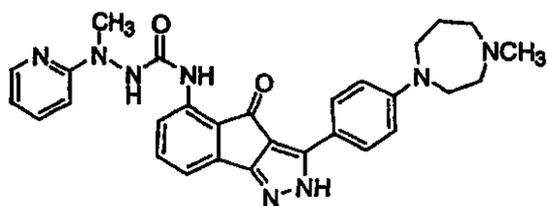
実施例 4

3-(4-(4-メチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0108】

【化13】

50



実施例 3 の化合物を出発物資として用いて、実施例 2 に記載されるように製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{29}H_{31}N_8O_2$ : 523.2570, found: 523.2599

【 0 1 0 9 】

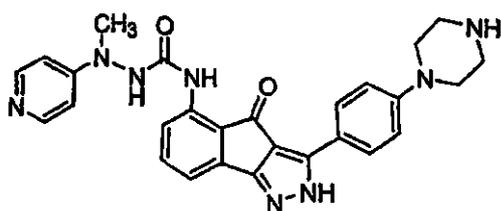
10

実施例 5

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【 0 1 1 0 】

【 化 1 4 】



53

20

14及び1-メチル-1-(4-ピリジニル)ヒドラジン (M.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-31に記載の方法により、4-プロモピリジン塩酸塩及び1-メチルヒドラジンを用いて製造した)を出発物資として用いて、実施例 1 に記載されるように製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{27}H_{27}N_8O_2$ : 495.2257, found: 495.2261

【 0 1 1 1 】

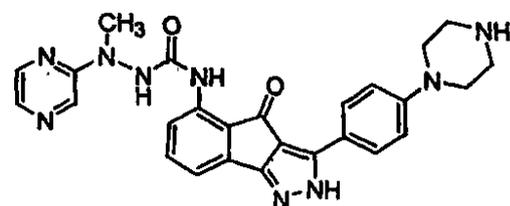
実施例 6

30

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピラジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【 0 1 1 2 】

【 化 1 5 】



40

14及び1-メチル-1-(2-ピラジニル)ヒドラジン (M.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-31に記載の方法により、2-プロモピラジン及び1-メチルヒドラジンを用いて製造した)を出発物資として用いて、実施例 1 に記載されるように製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{26}H_{26}N_9O_2$ : 496.2210, found: 496.2208

【 0 1 1 3 】

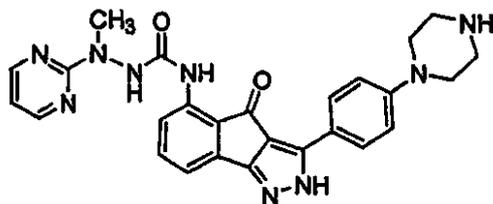
実施例 7

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【 0 1 1 4 】

50

## 【化 1 6】



14及び1-メチル-1-(2-ピリミジニル)ヒドラジン (M.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-31に記載の方法により、2-プロモピリミジン及び1-メチルヒドラジンを用いて製造した)を出発物資として用いて、実施例1に記載されるように製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{26}H_{26}N_9O_2$ : 496.2210, found: 496.2218

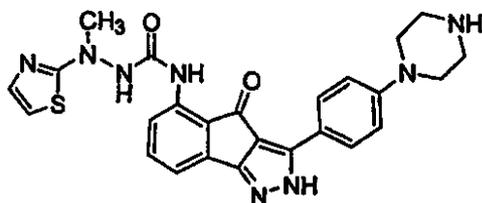
## 【0 1 1 5】

## 実施例 8

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

## 【0 1 1 6】

## 【化 1 7】



14及び1-メチル-1-(2-チアゾリル)ヒドラジン (M.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-31に記載の方法により、2-プロモチアゾール及び1-メチルヒドラジンを用いて製造した)を出発物資として用いて、実施例1に記載されるように製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{25}H_{25}N_8O_2S$ : 501.1821, found: 501.1796

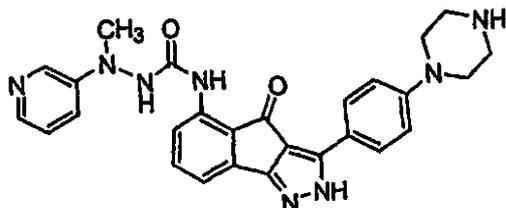
## 【0 1 1 7】

## 実施例 9

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(3-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

## 【0 1 1 8】

## 【化 1 8】



14及び1-メチル-1-(3-ピリジニル)ヒドラジン (3-(メチルアミノ)ピリジンを、亜硝酸 tert-ブチルで処理し、中間体のニトロソアミンを水素化アルミニウムリチウムにより還元することにより製造した)を出発物資として用いて、実施例1に記載されるように製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{27}H_{27}N_8O_2$ .495.2257, found: 495.2260

## 【0 1 1 9】

20

30

40

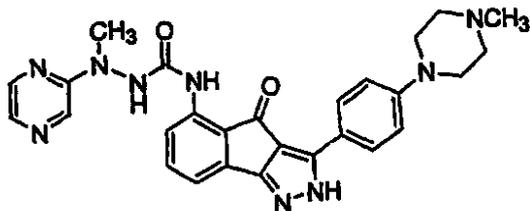
50

## 実施例 10

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-(2-ピラジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0120】

【化19】



10

実施例6の化合物を出発物資として用いて実施例2に記載されるように製造した。ESI-MS  $m/e$  calcd for  $C_{27}H_{28}N_9O_2$ : 510.2366, found: 510.2358

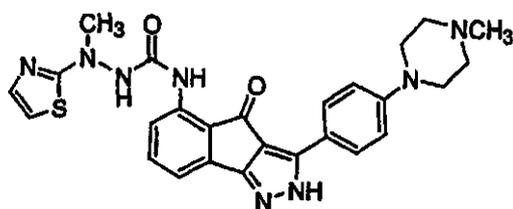
【0121】

## 実施例 11

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0122】

【化20】



20

実施例8の化合物を出発物資として用いて実施例2に記載されるように製造した。ESI-MS  $m/e$  calcd for  $C_{26}H_{27}N_8O_2S$ : 515.1977, found: 515.2007

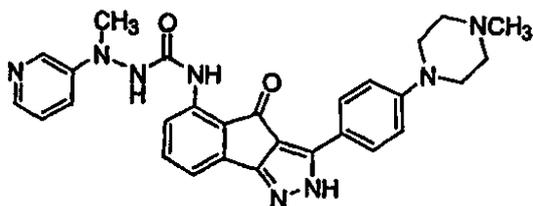
【0123】

## 実施例 12

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-(3-ピリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0124】

【化21】



40

実施例9の化合物を出発物資として用いて実施例2に記載されるように製造した。ESI-MS  $m/e$ , calcd for  $C_{28}H_{29}N_8O_2$ : 509.2413, found: 509.2421

【0125】

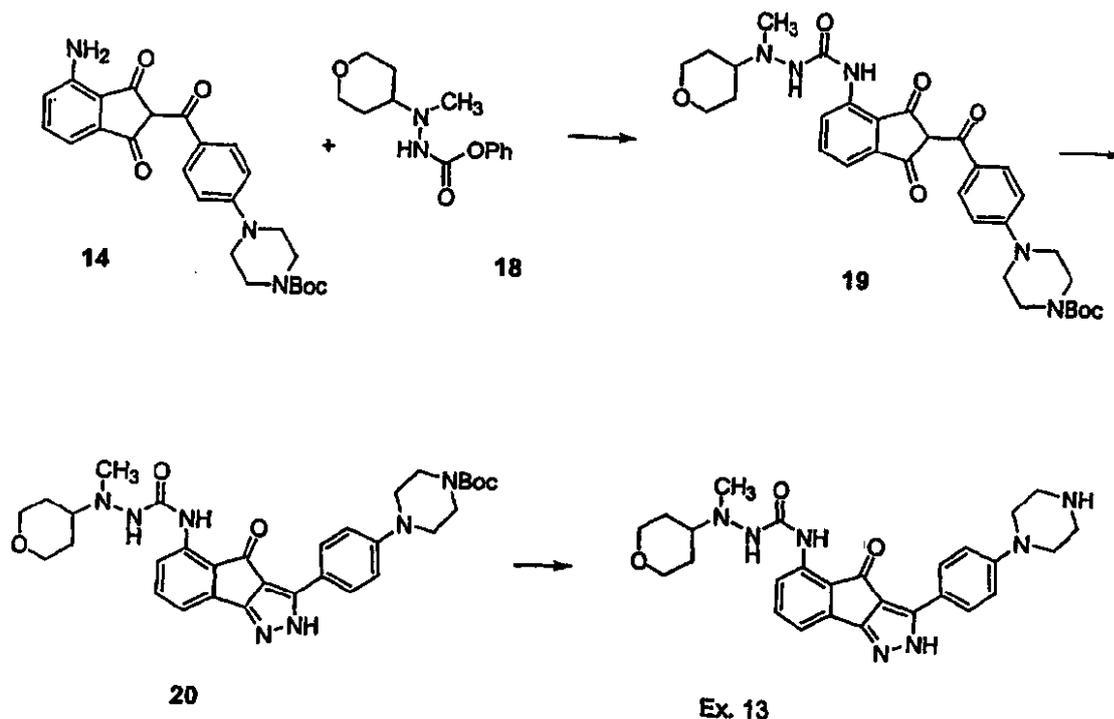
## 実施例 13

3-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0126】

50

## 【化22】



10

20

## 工程 1. 14及び18から19の合成

4.50 g (10 mmol)の14、5.00 g (20 mmol)の18 (後述する様に製造した)、3.68 g (30 mmol)の4-ジメチルアミノピリジン、及び80mLのDMSO溶液を90℃で2.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を浴攪拌した80mLのエタノール及び30mLの1N塩酸中へあけた。得られた溶液に更に120mLの水をゆっくり滴下して希釈した。形成した沈殿物をろ過により回収し、50%エタノール水溶液で洗浄し、乾燥して、4.00 gの19をオレンジ色固体として得た。ESIMS m/e: 604 (M-H)<sup>-</sup>

30

## 【0127】

## 工程 2. 19から20の合成

4.00 g (6.6 mmol)の19、0.64 mL (13.2mmol)のヒドラジーン水和物、0.090 g (1.32 mmol)のヒドラジン塩酸塩、及び130 mLのエタノールの混合物を18時間過熱感粒下。還流しながら、溶液に30 mLの水を滴下して希釈した。混合物を室温に放置し、得られた沈殿物をろ過により回収して、80%エタノール水溶液により洗浄し、乾燥して1.88 gの20を黄色固体として得た。ESI-MS m/e: 602 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0128】

## 工程 3. 20から実施例13の化合物の合成

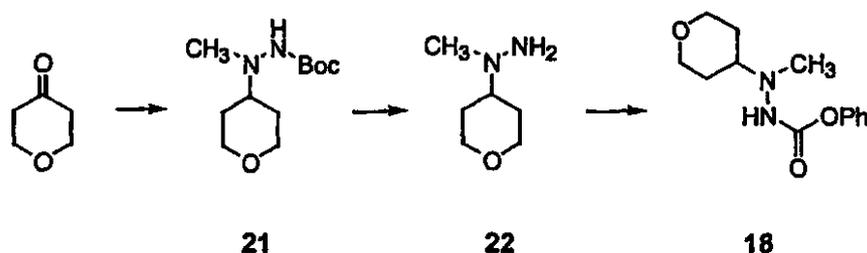
化合物20 (0.60 g, 1.0 mmol)の20 mLトリフルオロ酢酸溶液を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して0.55 gの黄色生成物をそのTFA塩として得た。ESI-MS m/e calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 502.2566, found: 502.2583

40

## 【0129】

## 18の製造

## 【化23】



### 工程 1. 20から21の合成

20.78 g (208 mmol)のテトラヒドロピラン-4-オン及び27.43 g (208 mmol)のt-ブチルカルバゼートの250 mLメタノール溶液を6時間加熱還流した。適当な温度に冷却後、溶液に更に750 mLのメタノールを加えて希釈した。この溶液に0 において、39.00 g (622 mmol)のシアノホウ素化水素ナトリウム及び13.70 mL (228 mmol)の酢酸を加えた。得られた混合物を25 で16時間攪拌した。反応混合物に0 において60 mLの37%水性ホルムアルデヒド溶液を加えた。

10

【0130】

混合物を次に25 で5時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、1Nの水酸化ナトリウム水溶液を添加して塩基性にし、メチレンクロリドで抽出した。混合した抽出物を、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル/ヘキサンで洗浄して乾燥し、44.50 gの21を白色固体として得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>)

20

5.75 (br s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

【0131】

### 工程 2. 21から22の合成

42.0 g (182 mmol)の21の100 mLメチレンクロリド溶液を、180 mLのトリフルオロ酢酸に0 にて滴下した。得られた溶液を25 にて2時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣を10%水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。この水溶液をメチレンクロリドにて繰り返し抽出した。混合した抽出物を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、次に減圧下濃縮して21.00 gの22を無色油状物質として得た。NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

30

3.82 (m, 2H) 3.19 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).

【0132】

### 工程 3. 22から18の合成

21.80 g (168 mmol)の22及び23.40 mL (168 mmol)のトリエチルアミンの500 mLメチレンクロリド溶液へ、0 において、21.00 mL (168 mmol)のフェニルクロロホルメートを滴下した。得られた混合物を0 で3時間攪拌し、ゆっくり25 に温めた。次に25 にて16時間攪拌した。反応混合物を0.1N塩酸、水及びブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下濃縮した。

【0133】

粗生成物を1-クロロブタン/ヘキサンから再結晶し、29.00の18を白色固体として得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>)

40

7.35 (t, 2H, J = 9 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 9 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 9 Hz), 4.05 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

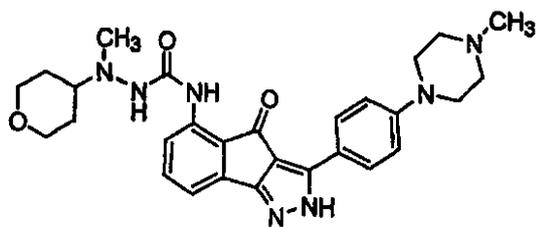
【0134】

### 実施例14

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0135】

【化24】



出発物質として実施例13の化合物を用いて実施例2において述べた方法で製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{28}H_{34}N_7O_3$ : 516.2723, found: 516.2744

10

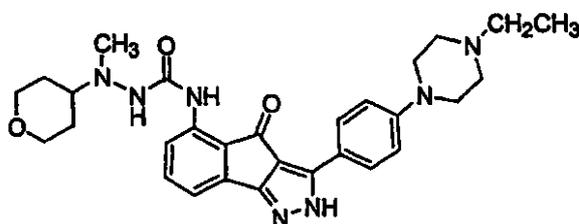
【0136】

実施例15

3-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-(4テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0137】

【化25】



20

出発物質として実施例13の化合物及びアセトアルデヒドを用いて実施例2において述べた方法で製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{29}H_{36}N_7O_3$ : 530.2880, found: 530.2890

【0138】

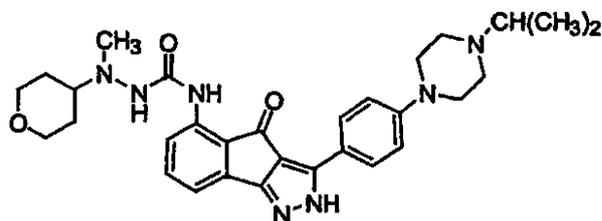
実施例16

3-(4-(4-イソプロピルピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

30

【0139】

【化26】



40

出発物質として実施例13の化合物及びアセトンを用いて実施例2において述べた方法で製造した。

ESI-MS m/e calcd for  $C_{30}H_{38}N_7O_3$ : 544.3036, found: 544.3055

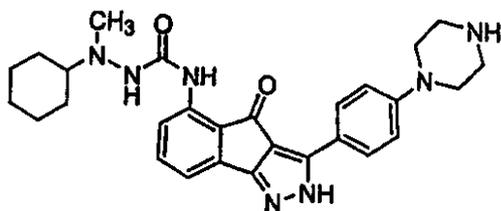
【0140】

実施例17

3-(4-(4-ピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0141】

【化27】



出発物質として実施例14の化合物及び18のシクロヘキシル類似体[18の合成において述べた方法で製造した]を用いて実施例13において述べた方法で製造した。ESI-MS  $m/e$  calcd for  $C_{28}H_{34}N_7O_2$ : 500.2774, found: 500.2773

10

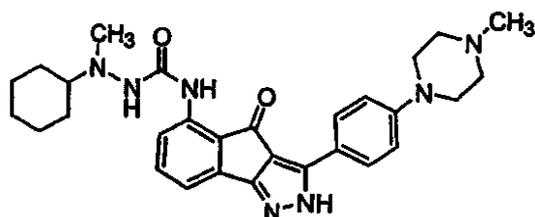
【0142】

実施例 18

3-(4-(4-メチルピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0143】

【化28】



20

出発物質として実施例17の化合物を用いて実施例2において述べた方法で製造した。ESI-MS  $m/e$  calcd for  $C_{29}H_{36}N_7O_2$ : 514.2931, found: 514.2937

【0144】

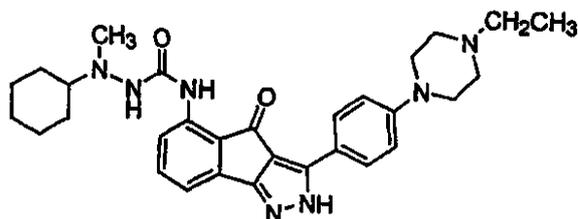
実施例 19

3-(4-(4-エチルピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

30

【0145】

【化29】



40

出発物質として実施例17の化合物及びアセトアルデヒドを用いて実施例2において述べた方法で製造した。ESI-MS  $m/e$  calcd for  $C_{30}H_{38}N_7O_2$ : 528.3087, found: 528.3088

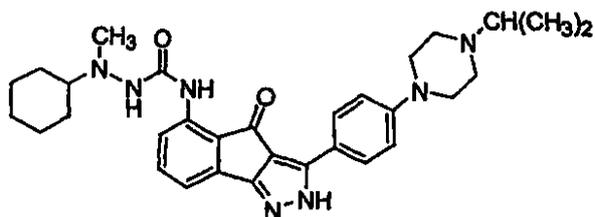
【0146】

実施例 20

3-(4-(4-イソプロピルピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-シクロヘキシルアミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0147】

【化30】



出発物質として実施例17の化合物及びアセトンを用いて実施例2において述べた方法で製造した。

ESI-MS m/e calcd for  $C_{31}H_{40}N_7O_2$ : 542.3243, found: 542.3242

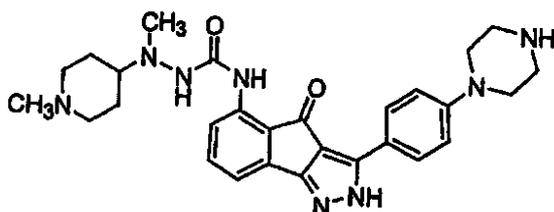
【0148】

実施例 21

3-(4-ピペラジノフェニル) ((N-メチル-N-(1-methylピペリジニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0149】

【化31】



出発物質として実施例14の化合物及び18の1-メチルピペリジニル類似体[18の合成において述べた方法で製造した]を用いて実施例13において述べた方法で製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{28}H_{35}N_8O_2$ : 515.2883, found: 515.2902

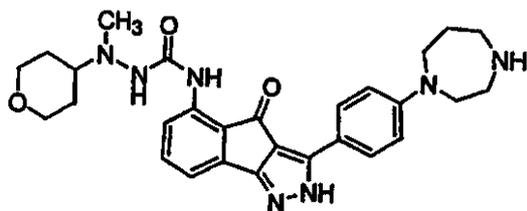
【0150】

実施例 22

3-(4-ホモピペラジノフェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0151】

【化32】



出発物質として4-(4-t-ブトキシカルボニルホモピペラジノ)アセトフェノン及び18の化合物を用いて実施例1及び13において述べた方法で製造した。

ESI-MS M/e calcd for  $C_{28}H_{34}N_7O_3$ : 516.2723, found: 516.2741

【0152】

実施例 23

3-(4-(4-メチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

【0153】

10

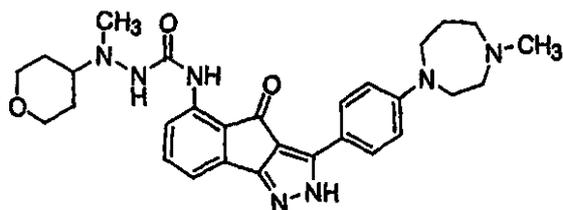
20

30

40

50

## 【化33】



出発物質として22を用いて実施例2において述べた方法で製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{29}H_{36}N_7O_3$ : 530.2880, found: 530.2892

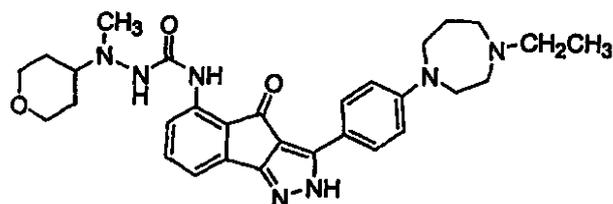
## 【0154】

## 実施例 24

3-(4-(4-エチルホモピペラジノ)フェニル)-5-((Nメチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

## 【0155】

## 【化34】



20

出発物質として実施例22の化合物及びアセトアルデヒドを用いて実施例2において述べた方法で製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{30}H_{38}N_7O_3$ : 544.3036, found: 544.3048.

## 【0156】

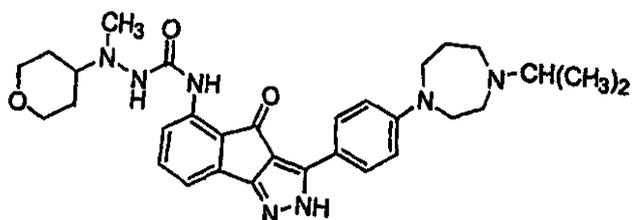
## 実施例 25

3-(4-(4-イソプロピルホモピペラジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

30

## 【0157】

## 【化35】



40

出発物質として実施例22の化合物及びアセトンを用いて実施例2において述べた方法で製造した。

ESI-MS m/e calcd for  $C_{31}H_{40}N_7O_3$ : 558.3192, found: 558.3196

## 【0158】

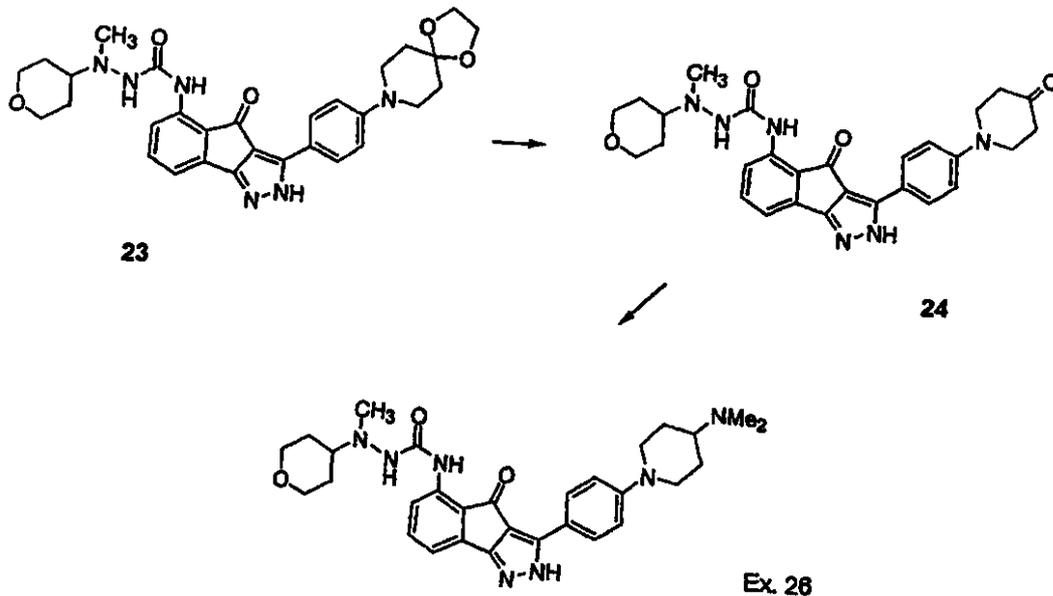
## 実施例 26

3-(4-(4-(N,Nジメチルアミノ)ピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの合成

## 【0159】

## 【化36】

50



10

### 工程 1. 23の合成

出発物質として4-(4,4-エチレンジオキシピペリジノ)-アセトフェノン及び18を用いて、  
実施例1及び13に記載されたのと同様な方法で製造した。

【0160】

### 工程 2. 23から24の合成

3.20 g (5.7 mmol)の23、300 mLのアセトン、75 mLの水、及び15 mLのトリフルオロ酢酸の混合物を6時間還流した。室温に冷却後、混合物を減圧下濃縮した。残渣を95%エタノール水溶液に加えてスラリーにし、混合物を濃アンモニウムヒドロキシド水溶液を用いてpH7に調整した。得られた混合物をろ過し、回収した固体をエタノールで洗浄し、乾燥して2.80 gの24を黄色固体として得た。

【0161】

### 工程 3. 24から実施例26の合成

2.57 g(5.0 mmol)の24、500 mLの2Mジメチルアミン/メタノール、50.0 mLのアセトニトリル、及び5 mLの酢酸の混合物へ、25 において6.28g (100 mmol)のシアノホウ素化水素ナトリウムを添加し、反応混合物を25 において20時間攪拌した。混合物を500 mLの水で希釈し、次に濃塩酸を用いて酸性化(pH<2)した。30分後、ガスの発生が終了し、溶液を濃水酸化ナトリウム水溶液を用いて強塩基性(pH>12)とした。溶液を20分間攪拌し、次に1N塩酸を添加することによりpH10に調整した。得られた沈殿物をろ過により回収し、水で洗浄し、乾燥した。固体を20 mLの酢酸に溶解し、溶液を100 mLの無水エタノールで希釈した。黄色の沈殿物をろ過により回収し、減圧下乾燥して1.68 gの生成物をその酢酸塩として得た。ESIMS m/e calcd for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 544.3036, found: 544.3034

【0162】

### 実施例27

3-(4-(4-ピロリジノピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン

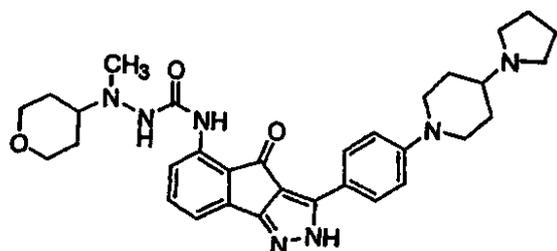
【0163】

【化37】

20

30

40



出発物質として24及びピロリジンを用いて実施例26において述べた方法と同様に製造した。  
ESIMS m/e calcd for  $C_{32}H_{40}N_7O_3$ : 570.3193, found: 570.3192

10

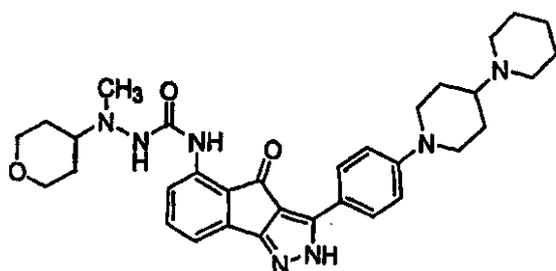
【0164】

実施例 28

3-(4-(4-ピペリジノピペリジノ)フェニル)-5-((N-メチル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン

【0165】

【化38】



20

出発物質として24及びピロリジンを用いて実施例26において述べた方法と同様に製造した。  
ESIMS m/e calcd for  $C_{33}H_{42}N_7O_3$ : 584.3349, found: 584.3349

【0166】

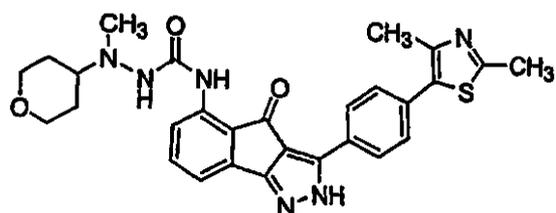
実施例 29

3-(2,4-ジメチルチアゾリル)-5-((N-メチルN-(4-テトラヒドロピラニル)アミノ)カルバモイルアミノ)インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オン

30

【0167】

【化39】



40

出発物質として5-アセチル-2,4-ジメチルチアゾール及び18を用いて実施例1及び13において述べた方法と同様に製造した。ESI-MS m/e calcd for  $C_{22}H_{25}N_6O_3S$ : 453.1709, found: 453.1732

【0168】

本発明において有用な化合物は任意に塩として供給される。薬学的に許容されるこれらの塩類は、前記化合物を医療目的で投与する場合に有用であるため特に望ましい。薬学的に許容されない塩類は、製造プロセスにおいて、単離及び精製目的において、並びに例えば本発明の化合物の立体異性体の分離において有用である。後者は特に、光学的に活性なアミン類から製造されるアミン塩において有用である。

50

## 【0169】

本発明において有用な化合物がカルボキシ基または十分に酸性の生物学的等価体を有する場合、塩基付加塩を形成してもよく、これは使用においてより簡便な形態であり、また、実用的には、塩形態の使用は実質的にその遊離酸形態の使用と同等である。

また、本発明において有用な化合物が塩基性基または十分に塩基性の生物学的等価体を有する場合、酸付加塩を形成してもよく、これは使用においてより簡便な形態であり、また、実用的には塩形態の使用は実質的にその遊離塩基形態の使用と同等である。

## 【0170】

前記した本発明の有用な化合物は、他の治療学的に有効な化合物と混合して医薬組成物（希釈剤または担体の存在下または非存在下において）としてもよく、これを投与する時には、活性成分の組み合わせの同時投与を与え、本発明の組み合わせ治療を与える結果となる。

10

## 【0171】

本発明において有用な化合物は単独でも投与できるが、医薬組成物として存在することが好ましい。獣医学における使用及び人に対する使用の双方において有用な本発明の医薬組成物は、上記で定義した少なくとも一つの本発明の化合物と、一以上の許容される担体及び任意に他の治療学的成分を含む。

特定の好ましい態様において、組み合わせ治療に必要な活性な成分を、同時投与のための単一医薬組成物中に組み合わせてもよい。

## 【0172】

ビヒクルの選択及びビヒクル中の活性成分の含有量は、通常、活性化合物の溶解性及び化学的性質、個々の投与方法並びに薬学的実施において観察される供給(provision)により決定される。例えば、ラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムのような賦形剤、及びデンプン、アルギニン酸のような崩壊剤、及びステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような潤滑剤と組み合わせた特定の複合体シリケート類、をタブレットを製造するために用いてもよい。

20

## 【0173】

カプセルを製造するために、ラクトース及び高分子量ポリエチレングルコール類を使用することが遊離である。水性懸濁液を用いる場合には、乳化剤、または懸濁を容易にする試薬を含むことができる。シュークロース、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール及びクロロホルムまたはこれらの混合物のような希釈剤をまた使用してもよい。

30

## 【0174】

本発明の乳液の油相を、既知の成分を用いて既知の方法で構成してもよい。油相は単に乳化剤（またはエマルゲント(emulgent)として知られている）を含んでいてもよいが、望ましくは、少なくとも一つの乳化剤を脂肪または油脂若しくは脂肪及び油脂と共に含む。好ましくは、親水性乳化剤を、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含んでもよい。また、油脂及び脂肪の双方を含むことが好ましい。安定剤存在下若しくは非存在下で乳化剤から乳化剤ワックスが得られる。また、油脂及び脂肪を、クリーム形態の油分散相を形成する乳化軟膏ベースに作成する。本発明の形態における使用に適するエマルゲント及び乳化安定剤は、Tween(登録商標)60、Span(登録商標)80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

40

## 【0175】

望ましい場合には、クリームベースの水相は、例えば少なくとも30w/w%のポリヒドロリッカルアルコール(すなわち、二以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール(PEG 400含む)及びその混合物)を含んでもよい。局所用剤型は、望ましくは、皮膚または他の患部からの活性成分の吸収または浸透を増強させる化合物を含んでもよい。そのような経皮浸透増強剤の例としては、ジメチルスルホキシド及び関

50

連類似体が挙げられる。

【0176】

剤型のための油脂または脂肪の選択は目的の化粧品用性質に基づき行われる。クリームは好ましくは脂っこくなく (nongreasy)、非変色性 (non-staining) 及び洗浄可能な生成物であり、適するコンシステンシーを有しており、チューブまたは他の容器からの漏れを防止する。直鎖または分岐鎖の、モノまたはジベータシクアルキルエステル類 (例えば、ミリスチン酸ジイソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル)、またはクロダモールCAP (Crodamol CAP) として知られている分岐鎖エステルの混合物を用いてもよく、最後の三つは好ましいエステルである。これらは必要な性質に基づいて、単一で若しくは組み合わせて用いてもよい。または、白色ソフトパラフィンおよび/または液体パラフィンのような高融点リピッドまたは他のミネラルオイルを用いることができる。ラクトースまたは乳糖のような賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコール類等を用いて、固形組成物を、ソフト及びハード充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いてもよい。

10

【0177】

医薬組成物は、人及び動物に対する、局所または全身投与 (経口、吸入、経腸、経鼻、経頬、舌下、経膈、非経口 (皮下、筋内、静脈内、皮内、鞘内、及び硬膜外を含む)、嚢内、及び腹膜内を含む) により、適する剤型において投与することができる。好ましい経路は、例えば患者の症状により、変えてもよいことは明らかである。

【0178】

単位投与剤型における剤型は、医薬の当業者においてよく知られているいずれかの方法により製造することができる。そのような方法は、活性成分と一以上の付随的成分を構成する担体とを組み合わせる工程を含む。一般に、剤型は、液体担体または細かく分離した固形担体あるいはその両方を活性成分と、均一にかつ完全に会合させ、次に必要な場合には生成物を形づくることにより製造する。

20

【0179】

タブレットは、任意に一以上の付随成分と共に、圧縮または成型により製造してもよい。圧縮タブレット類は、適する機械中で、任意にバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性剤または分散剤と混合して、活性成分を粉末または粒子のような流れるように動く形態において圧縮することにより製造してもよい。成型されたタブレットは、適する機械中で、不活性な液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を成型させることにより製造してもよい。タブレットは任意に被覆またはスコア化 (scored) されてもよく、また活性成分をゆっくりとまたは制御されて放出をするように調剤してもよい。

30

【0180】

直腸投与のための固形組成物は、既知の方法により調剤された座剤を含み、かつ少なくとも一つの本発明の化合物を含む。

もし必要な場合には、またより有効な分配のために、化合物をゆっくりとした放出または標的化分配システム (例としては、生物学的適合性、生物分解性ポリマーマトリックス (例、ポリ (D,L-ラクチド コ-グリコリド))、リポソーム及びマイクロスフェアが挙げられる) 中にマイクロカプセル化またはそれに添付することができ、皮下または筋内に、皮下または筋内徐放性製剤と呼ばれる技術により注入して、2週間以上にわたる化合物の継続的緩効性放出を与える。化合物は例えば、細菌保持フィルターを通したる過若しくは滅菌固形組成物形態中に滅菌剤を入れる等により、滅菌されてもよく、これは滅菌水または他の注入可能な滅菌媒体に使用直前に溶解して使用することができる。

40

【0181】

本発明の組成物の活性成分の実際の投与レベルは、特定の組成物及び投与方法に対する目的の治療応答を得るのに十分な活性成分の量を得るために、変化させてもよい。選択された投与レベルは、目的の治療効果、投与経路、治療の望ましい期間及び他の因子に依存する。

【0182】

50

患者に、単回または分割投与によって投与される、本発明に有効な化合物の合計の一日の投与量は、例えば、一日あたり約0.001~約100 mg/kg(体重)であり、好ましくは0.01~10 mg/kg/日であってもよい。投与単位組成物が、その約数量を含んでいて、一日の投与量を構成するように使用されてもよい。しかし、特定の患者に対して特定の投与レベルが、様々な因子(体重、一般的な健康、性別、飲食物、投与の時間及び経路、吸収及び排出の割合、他の薬剤との組み合わせ及び治療される個々の疾病の重度を含む)に依存することは、理解されるであろう。

#### 【0183】

投与される各成分の量は、医者により、疾病の原因及び重度、患者の症状予備年齢、各成分の有効性及び他の因子を考慮に入れて決定される。

処方は、単位投与用または複数投与用容器(例えば、密閉アンプル及びゴム栓つきバイアル)中に含まれていてもよく、また、フリーズドライ(凍結乾燥)状態で滅菌液体担体(例えば注入用水)を使用直前に添加するのみの状態であってもよい。以前に記載された滅菌粉末、粒子及びタブレットから、即席注入溶液及び懸濁液を製造しても良い。

#### 【0184】

本発明の化合物を、更なる治療剤と組み合わせる投与することにより、化合物及び試薬単独よりも有効な利点を奏してもよく、また各々の投与量をより少なくするという利点を奏してもよい。より少ない投与量は、副作用の可能性を最小にし、安全性に対するゆとりを増加させる。本発明の化合物と、更なる治療剤との組み合わせは、相乗的組み合わせであることが好ましい。相乗作用については、例えばChou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 22:27-55 (1984)により記載されているように、組成物及び薬剤が組み合わせる投与された時、これらの治療学的効果が、各化合物または薬剤の単独投与の効果の足し合わせよりも高い効果である場合に起こる。一般に、相乗作用は、本発明の化合物または既知の増殖抑制剤のいずれかの(治療学的に)最適以下のレベル(しかし、組み合わせでは高い効果を示す)において、最も明らかに示される。

#### 【0185】

相乗作用は、個々の単独治療に比べて、実質的な毒性の増加を示さずに向上した阻害応答であることができ、または各成分に比べて、組み合わせによる他の有利な効果であり得る。本発明の化合物、その製造方法及びその生物学的活性は、以下の実施例における実験から明らかであるが、実施例は単に説明のためのものであって、本発明の観点を限定するものとして考慮してはならない。

#### 【0186】

本発明の化合物または組成物生物学的活性の評価方法は、本明細書の記載または既知の方法(本明細書に記載の方法または文献に記載の方法)の応用及び適用により行われる。

#### 【0187】

有用性

キナーゼ/サイクリン複合体酵素活性の抑制

本発明の幾つかの化合物について、cdk4/D1及びcdk2/Eキナーゼ複合体に対する阻害活性をアッセイした。簡単に述べると、インビトロアッセイは、いずれかのキナーゼ類を発現する昆虫細胞を用い、次にその相当する制御ユニットを使用する。cdk2/サイクリンEを、His-標識化(tagged) cdk2及びサイクリンEを発現する昆虫細胞から精製する。cdk/サイクリン溶解物を、キナーゼ適合性バッファー、<sup>32</sup>P-標識化ATP(50 mM濃度)、GST-Rb融合タンパク及び試験化合物と様々な濃度で、マイクロタイタープレート中で混合する。キナーゼ反応を、放射線標識化ATPと共に行い、次に大過剰のEDTA及び非標識化ATPの添加により有効に停止した。GST-Rb標識化タンパクをGSHセファロースビーズ懸濁液上で分離し、洗浄し、シンチラント中に再懸濁し、及びシンチレーションカウンター中で<sup>32</sup>P活性を検出した。各化合物について、キナーゼ活性の50%を阻害する濃度を測定した。もしIC<sub>50</sub>が1µMより小さい場合には、化合物を活性であるとした。

#### 【0188】

HCT116ガン細胞増殖の抑制

10

20

30

40

50

本発明における幾つかの化合物の細胞性活性を試験するために、発明者らは、培養したHCT116細胞における化合物の効果を測定し、スルホローダミンB (Skehan et al. J. Natl. Cancer Inst. 82:1107-12, 1990)を用いて比色細胞毒性試験により、細胞サイクル増殖における有効性を決定した。簡単に述べると、HCT116細胞を、増加する濃度における試験化合物存在下に培養した。選択された時間において、細胞群を、トリクロロ酢酸により固定し、スルホローダミンB(SRB)で染色した。非結合染料を洗浄により除去し、染料結合タンパクを抽出し、光学濃度を測定した。測定した $IC_{50}$ が $10\mu M$ より小さい場合には化合物は活性であるとした。

## 【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  
13 June 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/46182 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 401/12, A61K 31/496, A61P 35/00, C07D 403/12, 417/12, 407/12, 231/54, 407/14
- (21) International Application Number: PCT/US01/46904
- (22) International Filing Date: 7 December 2001 (07.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/254,116 8 December 2000 (08.12.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventor: and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): CARINI, David, J [US/US]; 1921 Julian Road, Wilmington, DE 19803 (US).
- (74) Agents: PATEL, Rena et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/46182 A1

(54) Title: SEMICARBAZIDES AND THEIR USES AS CYCLIN DEPENDENT KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to the synthesis of a new class of indeno[1,2-c]pyrazolo-4-ones of formula (I) that are potent inhibitors of the class of enzymes known as cyclin dependent kinases, which relate to the catalytic subunits cdk1-7 and their regulatory subunits known as cyclins A-G. This invention also provides a novel method of treating cancer or other proliferative diseases by administering a therapeutically effective amount of one of these compounds or a pharmaceutically acceptable salt form thereof. Alternatively, one can treat cancer or other proliferative diseases by administering a therapeutically effective combination of one of the compounds of the present invention and one or more other known anti-cancer or anti-proliferative agents.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

SEMICARBAZIDES AND THEIR USES AS CYCLIN DEPENDENT KINASE INHIBITORS

CROSS-REFERENCE-TO-RELATED APPLICATION

This Application claims priority from provisional  
10 U.S. Application Serial No. 60/254,116, filed  
December 8, 2000, incorporated herein by reference in its  
entirety.

FIELD OF THE INVENTION

15 This invention relates generally to novel 5-  
substituted-indeno[1,2-c]pyrazol-4-ones which are useful  
as cyclin dependent kinase (cdk) inhibitors,  
pharmaceutical compositions comprising the same, methods  
for using the same for treating proliferative diseases,  
20 and intermediates and processes for making the same.

BACKGROUND OF THE INVENTION

One of the most important and fundamental processes  
in biology is the division of cells mediated by the cell  
25 cycle. This process ensures the controlled production of  
subsequent generations of cells with defined biological  
function. It is a highly regulated phenomenon and  
responds to a diverse set of cellular signals both within  
the cell and from external sources. A complex network of  
30 tumor promoting and suppressing gene products are key  
components of this cellular signaling process. Over  
expression of the tumor promoting components or the  
subsequent loss of the tumor suppressing products will  
lead to unregulated cellular proliferation and the  
35 generation of tumors (Pardee, *Science* 246:603-608, 1989).  
Cyclin dependent kinases (cdks) play a key role in  
regulating the cell cycle machinery. These complexes

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 consist of two components: a catalytic subunit (the  
kinase) and a regulatory subunit (the cyclin). To date,  
nine kinase subunits (cdk 1-9) have been identified along  
with several regulatory subunits (cyclins A-H). (A.M.  
Senderowicz and E.A. Sausville *Journal of the National*  
10 *Cancer Institute* (2000), 92 (5), 376-387; and S. Mani; C.  
Wang; K. Wu; R. Francis; R. Pestell *Exp. Opin. Invest.*  
*Drugs* (2000) 9(8), 1849-1870).

Each kinase associates with a specific regulatory  
partner and together make up the active catalytic moiety.  
15 Each transition of the cell cycle is regulated by a  
particular cdk complex: G1/S by cdk2/cyclin E,  
cdk4/cyclin D1 and cdk6/cyclinD2; S/G2 by cdk2/cyclin A  
and cdk1/cyclin A; G2/M by cdk1/B. The coordinated  
activity of these kinases guides the individual cells  
20 through the replication process and ensures the vitality  
of each subsequent generation (Sherr, *Cell* 73:1059-1065,  
1993; Draetta, *Trends Biochem. Sci.* 15:378-382, 1990)

An increasing body of evidence has shown a link  
between tumor development and cdk related malfunctions.  
25 Over expression of the cyclin regulatory proteins and  
subsequent kinase hyperactivity have been linked to  
several types of cancers (Jiang, *Proc. Natl. Acad. Sci.*  
*USA* 90:9026-9030, 1993; Wang, *Nature* 343:555-557, 1990).  
More recently, endogenous, highly specific protein  
30 inhibitors of cdks were found to have a major affect on  
cellular proliferation (Kamb et al, *Science* 264:436-440,  
1994; Beach, *Nature* 336:701-704, 1993). These inhibitors  
include p16<sup>INK4</sup> (an inhibitor of cdk4/D1), p21<sup>CIP1</sup> (a  
general cdk inhibitor), and p27<sup>KIP1</sup> (a specific cdk2/E  
35 inhibitor). A recent crystal structure of p27 bound to  
cdk2/A revealed how these proteins effectively inhibit  
the kinase activity through multiple interactions with

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 the cdk complex (Pavletich, *Nature* 382:325-331, 1996).  
These proteins help to regulate the cell cycle through  
specific interactions with their corresponding cdk  
complexes. Cells deficient in these inhibitors are prone  
to unregulated growth and tumor formation.

10 Protein kinases, in particular, CDK, play a  
role in the regulation of cellular proliferation.  
Therefore, CDK inhibitors could be useful in th treatment  
of cell proliferative disorders such as cancer, familial  
adenomatosis polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis,  
15 fungal infections, endotoxic shock, trasplantaion  
rejection, vascular smooth cell proliferation associated  
with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis  
glomerulonephritis and post-surgical stenosis and  
restenosis (U.S. Patent No. 6,114,365. CDKs are also  
20 known to play a role in apoptosis. Therefore CDK  
inhibitors, could be useful in the treatment of useful of  
cancer; viral infections, for example, herpevirus,  
poxvirus, Epstein-Barr virus, Sindbis virus and  
adenovirus; prevention of AIDS development in HIV-  
25 infected individuals; autoimmune diseases, for example,  
systemic lupus, erythematosus, autoimmune mediated  
glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, psoriasis,  
inflammatory bowel disease, and autoimmune diabetes  
mellitus; neurodegenerative disorders, for example,  
30 Alzheimer's disease, AIDS-related dementia, Parkinson's  
disease, amyotrophic lateral sclerosis, retinitis  
pigmentosa, spinal muscular atrophy and cerebellar  
degeneration; myelodysplastic syndromes, aplastic anemia,  
ischemic injury associated with myocardial infarctions,  
35 stroke and reperfusion injury, arrhythmia,  
atherosclerosis, toxin-induced or alcohol related liver  
diseases, hematological diseases, for example, chronic

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 anemia and aplastic anemia; degenerative diseases of the musculoskeletal system, for example, osteoporosis and arthritis, aspirin-sensitive rhinosinusitis, cystic fibrosis, multiple sclerosis, kidney diseases and cancer pain (U.S. Patent No. 6,107,305).

10 It has also been discovered that some cyclin-dependent kinase inhibitors can be used in combination therapy with some other anticancer agents. For example, the cytotoxic activity of the cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, has been used with other  
15 anticancer agents in cancer combination therapy. Cancer Research, 57, 3375 (1997).

Also, it has recently been disclosed that CDK inhibitors may be useful in the chemoprevention of cancer. Chemoprevention is defined as inhibiting the  
20 development of invasive cancer by either blocking the initiating mutagenic event or by blocking the progression of pre-malignant cells that have already suffered an insult or inhibiting tumor relapse (U.S. Patent No. 6,107,305).

25 Furthermore, it has recently been discovered that cdk5 is involved in the phosphorylation of tau protein, and therefore CDK inhibitors may be useful in the treatment of Alzheimer's disease (J. Biochem., 117, 741-749, 1995).

30 This body of evidence has led to an intense search for small molecule inhibitors of the cdk family as an approach to cancer chemotherapy. There are no known examples of molecules related to the current invention which describe 5-substituted-indeno[1,2-c]pyrazoles as  
35 cdk inhibitors. There is one case describing indeno[1,2-c]pyrazoles having anticancer activity. There are two

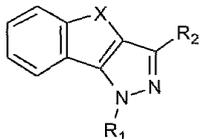
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 other examples which describe indeno[1,2-c]pyrazoles having unrelated utilities and structures.

A series of indeno[1,2-c]pyrazoles having anticancer activity are described in JP 60130521 and JP 62099361 with the following generic structure:

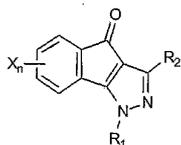
10



No substitution is claimed on the indenophenyl portion of the molecule and the molecules are not indicated to be cdk inhibitors. In addition, we discovered that substitution at the 5-position was critical for cdk inhibitory activity.

15 A series of indeno[1,2-c]pyrazoles having herbicidal activity are described in GB 2223946 with the following generic structure:

20



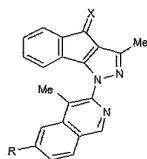
The above compounds differ from the presently claimed invention in X<sub>n</sub> is defined as halo, alkyl, haloalkyl, and haloalkoxy; n = 0-2. In addition, R<sub>1</sub> is defined as acyl and R<sub>2</sub> is defined as alkyl or cycloalkyl.

25 A series of 1-(6'-substituted-4'-methylquinol-2'-yl)-3-methylindeno[1,2-c]pyrazoles having CNS activity

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 are described by Quraishi, *Fazmaco* 44:753-8, 1989 with the following generic structure:



10 Compounds of this series are not considered to be part of the presently claimed invention.

#### SUMMARY OF THE INVENTION

15 The present invention describes a novel class of indeno[1,2-c]pyrazol-4-ones or pharmaceutically acceptable salt forms thereof that are potent inhibitors of the class of enzymes known as cyclin dependent kinases, which relate to the catalytic subunits cdk 1-9  
20 and their regulatory subunits known as cyclins A-H.

It is another object of this invention to provide a novel method of treating proliferative diseases associated with CDK activity by administering a therapeutically effective amount of one of the compounds  
25 of the invention or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

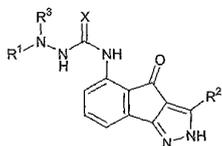
It is another object of this invention to provide a novel method of treating cancer associated with CDK activity by administering a therapeutically effective  
30 amount of one of the compounds of the invention or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 It is another object of this invention to provide a novel method of treating a proliferative disease, which comprises administering a therapeutically effective combination of one of the compounds of the present invention and one or more other known anti-cancer  
10 treatments such as radiation therapy, chemotoxic or chemostatic agents.

These and other objectives have been achieved by the inventors' discovery that compounds of formula (I):



(I)

wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and X are defined below or  
20 pharmaceutically acceptable salts thereof are cyclin dependent kinase inhibitors.

#### DETAILED DESCRIPTION OF PREFERRED EMBODIMENTS

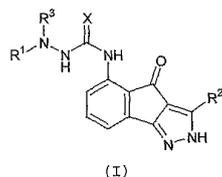
The invention pertains to novel cyclin dependent  
25 kinase inhibitors (cdks) and specifically, but not exclusively, as inhibitors of cdk/cyclin complexes. The inhibitors of this invention are indeno[1,2-c]pyrazol-4-one analogs. Certain analogs were selective for their activity against cdks and their cyclin bound complexes  
30 and were less active against other known serine/threonine kinases such as Protein Kinase A (PKA) and Protein Kinase C (PKC).

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 As described herein, the inhibitors of this invention are capable of inhibiting the cell-cycle machinery and consequently would be useful in modulating cell-cycle progression, which would ultimately control cell growth and differentiation. Such compounds would be  
 10 useful for treating subjects having disorders associated with excessive cell proliferation, such as the treatment of cancer, psoriasis, immunological disorders involving unwanted leukocyte proliferation, in the treatment of restinosis and other smooth muscle cell disorders, and  
 15 the like.

The present invention, in a first embodiment, describes novel compounds of formula (I):



20

X is selected from O or S;

25  $R^1$  is selected from the groups: C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> membered carbocycle substituted with 0-5  $R^4$ , and 3-10 membered heterocycle substituted with 0-5  $R^5$ , provided that if  $R^1$  is phenyl then  $R^1$  is substituted with 1-5  $R^4$ ;

30  $R^2$  is selected from the groups: H, C<sub>1</sub>-10 alkyl substituted with 0-3  $R^6$ , C<sub>2</sub>-10 alkenyl substituted with

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 0-3 R<sup>6</sup>, C<sub>2</sub>-10 alkynyl substituted with 0-3 R<sup>6</sup>, -  
 (CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-10 membered carbocycle substituted with 0-5  
 R<sup>4</sup>, and 3-10 membered heterocycle containing from 1-4  
 heteroatoms selected from O, N, and S and substituted  
 with 0-5 R<sup>5</sup>;

10

R<sup>3</sup> is selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub>  
 cycloalkyl, or C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl;

R<sup>4</sup> is independently selected from the groups: halo,  
 15 -CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, =O, OR<sup>7</sup>,  
 COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>,  
 NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10  
 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms  
 selected from O, N, and S;

20

alternatively, when two R<sup>4</sup>'s are present on adjacent  
 carbon atoms they combine to form -OCH<sub>2</sub>O- or -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-;

R<sup>5</sup> is independently selected from the groups: halo,  
 25 -CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>,  
 NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, OR<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>,  
 CON(R<sup>9</sup>)[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>], CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>,  
 NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, and SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>;

30 R<sup>6</sup> is independently selected from the groups: halo,  
 -CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NR<sup>8</sup>NR<sup>8a</sup>,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5  $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ ,  $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{OR}^7$ ,  $\text{COR}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{CONR}^7\text{R}^{7a}$ ,  
 $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{7a}$ ,  $\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^7\text{R}^{7a}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^{7a}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{7b}$ , C<sub>3-10</sub>  
 membered carbocycle substituted with 0-5 R<sup>4</sup>, and 5-10  
 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms  
 selected from O, N, and S, substituted with 0-3 R<sup>7</sup>;

10

R<sup>7</sup> is independently selected from the groups: H,  
 halo, -CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> haloalkyl,  $\text{R}^8\text{R}^{8a}\text{N}(\text{CR}^9\text{R}^{9a})_m$ ,  
 $\text{NR}^8\text{NR}^8\text{R}^{8a}$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{R}^8\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{9a})_m$ ,  $\text{COR}^8$ ,  
 $\text{CO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{CONR}^8\text{R}^{8a}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8a}$ ,  $\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^8\text{R}^{8a}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^{8a}$ ,

15  $\text{SO}_2\text{R}^{8b}$ , C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub>  
 cycloalkylalkyl, phenyl, and benzyl;

R<sup>7a</sup> is independently selected from the groups: H,  
 C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl,  
 20 phenyl, and benzyl;

alternatively, R<sup>7</sup> and R<sup>7a</sup>, together with the atoms  
 to which they are attached, form a heterocycle having 4-8  
 atoms in the ring and containing an additional 0-1 N, S,  
 25 or O atom and substituted with 0-3 R<sup>7c</sup>;

R<sup>7b</sup> is independently selected from the groups: H,  
 C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl,  
 phenyl, and benzyl;

30

R<sup>7c</sup> is independently selected from the groups:  
 halo, -CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub>

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 cycloalkylalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>,  
 =O, OR<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>,  
 NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>,  
 C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10  
 10 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms  
 selected from O, N, and S;

R<sup>8</sup> is independently selected from the groups: H,  
 C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl,  
 phenyl and benzyl;

15

R<sup>8a</sup> is independently selected from the groups: H,  
 C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl,  
 phenyl and benzyl;

20 alternatively, R<sup>8</sup> and R<sup>8a</sup>, together with the atoms  
 to which they are attached, form a heterocycle having 4-8  
 atoms in the ring and containing an additional 0-1 N, S,  
 or O atom;

25 R<sup>8b</sup> is independently selected from the groups: H,  
 C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl,  
 phenyl and benzyl;

R<sup>9</sup> is independently selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub>  
 30 alkyl;

R<sup>9a</sup> is independently selected from the groups: H,  
 C<sub>1-4</sub> alkyl;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 R<sup>10</sup> is independently selected from the groups:  
NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, C<sub>3-10</sub> membered carbocycle substituted with 0-3  
R<sup>7</sup>, and 5-10 membered heterocycle containing from 1-4  
heteroatoms selected from O, N, and S, substituted with  
0-3 R<sup>7</sup>; and

10

m is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a  
pharmaceutically acceptable prodrug form thereof, an N-  
15 oxide form thereof, or a stereoisomer thereof.

In a preferred embodiment, the compounds of formula  
(I) are selected from:

20 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

25 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

30 3-(4-homopiperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

35 3-(4-(4-methylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(4-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyrazinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 10 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyrimidinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 15 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-thiazolyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 20 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(3-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 25 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyrazinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 30 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-thiazolyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 35 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(3-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 10 3-(4-(4-ethylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 15 3-(4-(4-isopropylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 20 3-(4-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 25 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 30 3-(4-(4-ethylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 35 3-(4-(4-isopropylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 3-(4-homopiperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 10
- 3-(4-(4-methylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 15
- 3-(4-(4-ethylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 20
- 3-(4-(4-isopropylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 25
- 3-(4-(4-(N,N-dimethylamino)piperidino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 30
- 3-(4-(4-pyrrolidinopiperidino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 35

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 3-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;

or pharmaceutically acceptable salt form thereof.

10

Another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising: a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

15

Another embodiment of the present invention is a method of treating a proliferative disease associated with CDK activity comprising: administering to a host in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically effective salt form thereof.

20

Another embodiment of the present invention is a method of treating a cell proliferative disease associated with CDK activity in a patient, comprising administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound of formula (I), wherein the proliferative disease is selected from the group consisting of: Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases, fungal disease, cancer, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis, glomerulonephritis, neurodegenerative disorders and post-surgical stenosis and restenosis.

30

Another embodiment of the present invention is a method of treating cancer associated with CDK activity in a patient, comprising administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound of

35

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 formula (I), wherein the cancer is selected from the  
group consisting of: carcinoma such as bladder, breast,  
colon, kidney, liver, lung, including small cell lung  
cancer, esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas,  
stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including  
10 squamous cell carcinoma; hematopoietic tumors of lymphoid  
lineage, including leukemia, acute lymphocytic leukemia,  
acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell-  
lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma,  
hairy cell lymphoma and Burkett's lymphoma; hematopoietic  
15 tumors of myeloid lineage, including acute and chronic  
myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and  
promyelocytic leukemia; tumors of mesenchymal origin,  
including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of  
the central and peripheral nervous system, including  
20 astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas; other  
tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma,  
osteosarcoma, xenoderma pigmentosum, keratocanthoma,  
thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

Another embodiment of the present invention is a  
25 method of treating a disease associated with apoptosis in  
a patient, comprising administering to said patient a  
pharmaceutically effective amount of a compound of  
formula (I), wherein the disease associated with  
apoptosis is selected from the group consisting of:  
30 cancer, viral infections, autoimmune diseases and  
neurodegenerative disorder.

Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting tumor angiogenesis and metastasis in  
a patient, comprising administering to said patient a  
35 pharmaceutically effective amount of a compound of  
formula (I).

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 Another embodiment of the present invention is a  
method of treating a disease associated with protein  
kinase activity in a patient, comprising administering to  
said patient a pharmaceutically effective amount of a  
compound of formula (I), wherein the protein kinase is  
10 selected from the group consisting of: e.g. protein  
kinase C, her2, raf1, MEK1, MAP kinase, EGF receptor,  
PDGF receptor, IGF receptor, PI3 kinase, weel kinase,  
Src, and Abl.

Another embodiment of the present invention is a  
15 method of modulating the level of cellular RNA and DNA  
synthesis in a patient, comprising administering to said  
patient a CDK inhibitory effective amount of a compound  
of formula (I).

Another embodiment of the present invention is a  
20 method of treating viral infections in a patient,  
comprising administering to said patient a CDK inhibitory  
effective amount of a compound of formula (I), wherein  
the viral infections is selected from the group consisting  
of HIV, human papilloma virus, herpesvirus, poxvirus,  
25 Epstein-Barr virus, Sindbis virus and adenovirus.

Another embodiment of the present invention is a  
method of chemopreventing cancer in a patient, comprising  
administering to said patient a CDK inhibitory effective  
amount of a compound of formula (I).

30 Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK activity comprising combining an  
effective amount of the compound of formula (I) with a  
composition containing CDK.

Another embodiment of the present invention is a  
35 method of treating cancer associated with CDK activity in  
a patient, comprising administering to said patient a  
pharmaceutically effective amount of a compound of

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 formula (I) in combination (administered together or  
sequentially) with known anti-cancer treatments such as  
radiation therapy or with cytostatic or cytotoxic agents,  
such as for example, but not limited to, DNA interactive  
agents, such as cisplatin or doxorubicin; topoisomerase  
10 II inhibitors, such as etoposide; topoisomerase I  
inhibitors such as CPT-11 or topotecan; tubulin  
interacting agents, such as paclitaxel, docetaxel or the  
epothilones; hormonal agents, such as tamoxifen;  
thymidilate synthase inhibitors, such as 5-fluorouracil;  
15 and anti-metabolites, such as methotrexate.

Another embodiment of the present invention is a  
method treating proliferative diseases associated with  
CDK activity, in a patient, comprising administering to  
said patient a pharmaceutically effective amount of a  
20 compound of formula (I), in combination (administered  
together or sequentially) with known anti-proliferating  
agents selected from the group consisting of:  
altretamine, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide,  
ifosfamide, mechlorethamine, melphalan, thiotepa,  
25 cladribine, fluorouracil, floxuridine, gemcitabine,  
thioguanine, pentostatin, methotrexate, 6-mercaptopurine,  
cytarabine, carmustine, lomustine, streptozotocin,  
carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, iproplatin,  
tetraplatin, lobaplatin, JM216, JM335, fludarabine,  
30 aminoglutethimide, flutamide, goserelin, leuprolide,  
megestrol acetate, cyproterone acetate, tamoxifen,  
anastrozole, bicalutamide, dexamethasone,  
diethylstilbestrol, prednisone, bleomycin, dactinomycin,  
daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, mitoxantrone,  
35 losoxantrone, mitomycin-c, plicamycin, paclitaxel,  
docetaxel, CPT-11, epothilones, topotecan, irinotecan,  
9-amino camptothecin, 9-nitro camptothecin, GS-211,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 etoposide, teniposide, vinblastine, vincristine,  
vinorelbine, procarbazine, asparaginase, pegaspargase,  
methotrexate, octreotide, and estramustine, hydroxyurea.

Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK1 activity, comprising  
10 administering to a patient in need thereof an effective  
CDK1 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.

Another embodiment of the present invention is a  
15 method of inhibiting CDK2 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK2 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.

20 Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK3 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK3 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
25 thereof.

Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK4 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK4 inhibitory amount of a compound according to claim  
30 1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.

Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK5 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
35 CDK5 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK6 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK6 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
10 thereof.

Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK7 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK7 inhibitory amount of a compound according to claim  
15 1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.

Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK8 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
20 CDK8 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.

Another embodiment of the present invention is a  
method of inhibiting CDK9 activity, comprising  
25 administering to a patient in need thereof an effective  
CDK9 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.

It is a further object of the invention to provide a  
30 pharmaceutical kit for treating proliferative diseases  
associated with CDK activity, said kit comprising a  
plurality of separate containers, wherein at least one of  
said containers contains a compound of formula (I), and  
at least another of said containers contains one or more  
35 compounds selected from the group consisting of  
altretamine, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide,  
ifosfamide, mechlorethamine, melphalan, thiotepa,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 cladribine, fluorouracil, floxuridine, gemcitabine,  
thioguanine, pentostatin, methotrexate, 6-mercaptopurine,  
cytarabine, carmustine, lomustine, streptozotocin,  
carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, iproplatin,  
10 tetraplatin, lobaplatin, JM216, JM335, fludarabine,  
aminoglutethimide, flutamide, goserelin, leuprolide,  
megestrol acetate, cyproterone acetate, tamoxifen,  
anastrozole, bicalutamide, dexamethasone,  
diethylstilbestrol, prednisone, bleomycin, dactinomycin,  
daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, mitoxantrone,  
15 losoxantrone, mitomycin-c, plicamycin, paclitaxel,  
docetaxel, CPT-11, epothilones, topotecan, irinotecan,  
9-amino camptothecin, 9-nitro camptothecin, GS-211,  
etoposide, teniposide, vinblastine, vincristine,  
vinorelbine, procarbazine, asparaginase, pegaspargase,  
20 methotrexate, octreotide, and estramustine, hydroxyurea,  
and said containers optionally contain a pharmaceutical  
carrier, which kit may be effectively utilized for  
carrying out combination therapies according to the  
invention.

25 It is a further object of the invention to provide a  
method of treating a patient having a disorder associated  
with excessive cell proliferation, comprising  
administering to the patient a therapeutically effective  
amount of a compound of formula (I), such that the  
30 excessive cell proliferation in the patient is reduced.

It is appreciated that certain features of the  
invention, which are, for clarity, described in the  
context of separate embodiments, may also be provided in  
combination in a single embodiment. Conversely, various  
35 features of the invention which are, for brevity,  
described in the context of a single embodiment, may also  
be provided separately or in any suitable subcombination.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

Definitions

15 As used herein, the following terms and expressions have the indicated meanings.

The term "compounds of the invention", and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of the invention as herein before described i.e. compounds  
20 of formula (I), which expression includes the prodrugs, the pharmaceutically acceptable salts, and the solvates, e.g. hydrates, where the context so permits. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts,  
25 and solvates, where the context so permits. For the sake of clarity, particular instances when the context so permits are sometimes indicated in the text, but these instances are purely illustrative and it is not intended to exclude other instances when the context so permits.

30 The term "derivative" means a chemically modified compound wherein the modification is considered routine by the ordinary skilled chemist, such as an ester or an amide of an acid, protecting groups, such as a benzyl group for an alcohol or thiol, and tert-butoxycarbonyl  
35 group for an amine.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5       The term "effective amount" means an amount of a compound/composition according to the present invention effective in producing the desired therapeutic effect.

      The term "amine protecting group" means an easily removable group which is known in the art to protect an amino group against undesirable reaction during synthetic procedures and to be selectively removable. The use of amine protecting groups is well known in the art for protecting groups against undesirable reactions during a synthetic procedure and many such protecting groups are known, for example, T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991), incorporated herein by reference. Preferred amine protecting groups are acyl, including formyl, acetyl, chloroacetyl, trichloroacetyl, o-nitrophenylacetyl, o-nitrophenoxyacetyl, trifluoroacetyl, acetoacetyl, 4-chlorobutyryl, isobutyryl, o-nitrocinnamoyl, picolinoyl, acylisothiocyanate, aminocaproyl, benzoyl and the like, and acyloxy including methoxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trifluoroethoxycarbonyl, 2-trimethylsilyloxyethyl, vinylloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, t-butyloxycarbonyl (BOC), 1,1-dimethylpropynylloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl (CBZ), p-nitrobenzyloxycarbonyl, 2,4-dichlorobenzyloxycarbonyl, and the like.

      The term "acid labile amine protecting group" means an amine protecting group as defined above which is readily removed by treatment with acid while remaining relatively stable to other reagents. A preferred acid labile amine protecting group is tert-butoxycarbonyl (BOC).

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5       The term "hydrogenation labile amine protecting  
group" means an amine protecting group as defined above  
which is readily removed by hydrogenation while remaining  
relatively stable to other reagents. A preferred  
hydrogenation labile amine protecting group is  
10 benzyloxycarbonyl (CBZ).

      The term "hydrogenation labile acid protecting group"  
means an acid protecting group as defined above which is  
readily removed by hydrogenation while remaining  
relatively stable to other reagents. A preferred  
15 hydrogenation labile acid protecting group is benzyl.

      The term "analogue" means a compound which comprises  
a chemically modified form of a specific compound or  
class thereof, and which maintains the pharmaceutical  
and/or pharmacological activities characteristic of said  
20 compound or class.

      The term "patient" includes both human and other  
mammals.

      The term "pharmaceutical composition" means a  
composition comprising a compound of formula (I) and at  
25 least one component selected from the group comprising  
pharmaceutically acceptable carriers, diluents,  
adjuvants, excipients, or vehicles, such as preserving  
agents, fillers, disintegrating agents, wetting agents,  
emulsifying agents, suspending agents, sweetening agents,  
30 flavoring agents, perfuming agents, antibacterial agents,  
antifungal agents, lubricating agents and dispensing  
agents, depending on the nature of the mode of  
administration and dosage forms. Examples of suspending  
agents include ethoxylated isostearyl alcohols,  
35 polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters,  
microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide,  
bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 substances. Prevention of the action of microorganisms  
can be ensured by various antibacterial and antifungal  
agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol,  
sorbic acid, and the like. It may also be desirable to  
include isotonic agents, for example sugars, sodium  
10 chloride and the like. Prolonged absorption of the  
injectable pharmaceutical form can be brought about by  
the use of agents delaying absorption, for example,  
aluminum monosterate and gelatin. Examples of suitable  
carriers, diluents, solvents or vehicles include water,  
15 ethanol, polyols, suitable mixtures thereof, vegetable  
oils (such as olive oil) and injectable organic esters  
such as ethyl oleate. Examples of excipients include  
lactose, milk sugar, sodium citrate, calcium carbonate,  
dicalcium phosphate phosphate. Examples of disintegrating  
20 agents include starch, alginic acids and certain complex  
silicates. Examples of lubricants include magnesium  
stearate, sodium lauryl sulphate, talc, as well as high  
molecular weight polyethylene glycols.

The term "solvate" means a physical association of a  
25 compound of this invention with one or more solvent  
molecules. This physical association includes hydrogen  
bonding. In certain instances the solvate will be  
capable of isolation, for example when one or more  
solvent molecules are incorporated in the crystal lattice  
30 of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both  
solution-phase and isolable solvates. Exemplary solvates  
include hydrates, ethanolates, methanolates, and the  
like.

The term "alkyl" is intended to include both  
35 branched and straight-chain saturated aliphatic  
hydrocarbon groups having the specified number of carbon  
atoms. Examples of alkyl include, but are not limited to,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-  
butyl, n-pentyl, and s-pentyl. In addition, the term is  
intended to include both unsubstituted and substituted  
alkyl groups, the latter referring to alkyl moieties  
10 having one or more hydrogen substituents replaced by, but  
not limited to halogen, hydroxyl, carbonyl, alkoxy,  
ester, ether, cyano, phosphoryl, amino, imino, amido,  
sulfhydryl, alkythio, thioester, sulfonyl, nitro,  
heterocyclo, aryl or heteroaryl. It will also be  
understood by those skilled in the art that the  
15 substituted moieties themselves can be substituted as  
well when appropriate.

The terms "halo" or "halogen" as used herein refer  
to fluoro, chloro, bromo and iodo.

As used herein, "carbocycle" or "carbocyclic  
20 residue" is intended to mean cycloalkyl, cycloalkenyl, or  
aryl groups as described herein. Examples of such  
carbocycles include, but are not limited to, cyclopropyl,  
cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl,  
adamantyl, cyclooctyl,; [3.3.0]bicyclooctane,  
25 [4.3.0]bicyclononane, [4.4.0]bicyclodecane (decalin),  
[2.2.2]bicyclooctane, fluorenyl, phenyl, naphthyl,  
indanyl, adamantyl, or tetrahydronaphthyl (tetralin).

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or  
multicyclic ring system of about 3 to about 10 carbon  
30 atoms, preferably of about 5 to about 10 carbon atoms.  
Preferred ring sizes of monocyclic ring systems include  
about 5 to about 6 ring atoms. The cycloalkyl is  
optionally substituted with one or more substituents  
which may be the same or different, and are as defined  
35 herein. Exemplary monocyclic cycloalkyl include  
cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 Exemplary multicyclic cycloalkyl include 1-decalin,  
norbornyl, adamant-(1- or 2-)yl, and the like.

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono- or  
multicyclic ring system of about 3 to about 10 carbon  
atoms, preferably of about 5 to about 10 carbon atoms,  
10 and which contains at least one carbon-carbon double  
bond. Preferred ring sizes monocyclic ring systems  
include about 5 to about 6 ring atoms. The cycloalkenyl  
is optionally substituted with one or more substituents  
which may be the same or different, and are as defined  
15 herein. Exemplary monocyclic cycloalkenyl include  
cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and the like.  
An exemplary multicyclic cycloalkenyl is norbornylenyl.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic  
ring system of about 5 to about 10 carbon atoms,  
20 preferably of about 5 to about 6 carbon atoms. The aryl  
is optionally substituted with one or more substituents  
which may be the same or different, and are as defined  
herein. Exemplary aryl groups include phenyl or  
naphthyl, or phenyl substituted or naphthyl substituted.

25 "Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl-alkyl group  
wherein the cycloalkyl and alkyl are as herein described.  
Preferred cycloalkylalkyl contain a lower alkyl moiety.  
An exemplary cycloalkylalkyl group is cyclopropylmethyl,  
cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclopropylethyl,  
30 cyclopentylethyl, cyclohexylpropyl, cyclopropylpropyl,  
cyclopentylpropyl, and cyclohexylpropyl.

As used herein, the term "heterocycle" or  
"heterocyclic system" is intended to mean a heterocyclyl,  
heterocyclenyl, or heteroaryl groups as described herein,  
35 which consists of carbon atoms and from 1 to 4  
heteroatoms independently selected from the group  
consisting of N, O and S and including any bicyclic group

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 in which any of the above-defined heterocyclic rings is  
fused to a benzene ring. The nitrogen and sulfur  
heteroatoms may optionally be oxidized. The heterocyclic  
ring may be attached to its pendant group at any  
heteroatom or carbon atom which results in a stable  
10 structure. The heterocyclic rings described herein may  
be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the  
resulting compound is stable. If specifically noted, a  
nitrogen in the heterocycle may optionally be  
quaternized. It is preferred that when the total number  
15 of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these  
heteroatoms are not adjacent to one another. It is  
preferred that the total number of S and O atoms in the  
heterocycle is not more than 1.

Examples of heterocycles include, but are not  
20 limited to, 1H-indazole, 2-pyrrolidonyl, 2H,6H-1,5,2-  
dithiazinyl, 2H-pyrrolyl, 3H-indolyl, 4-piperidonyl, 4aH-  
carbazole, 4H-quinoliziny, 6H-1,2,5-thiadiazinyl,  
acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl,  
benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl,  
25 benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl,  
benzisoazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolonyl,  
carbazolyl, 4aH-carbazolyl, b-carbolinyl, chromanyl,  
chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2-  
dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl,  
30 furazanyl, imidazolidiny, imidazoliny, imidazolyl, 1H-  
indazolyl, indolenyl, indolinyl, indoliziny, indolyl,  
isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl,  
isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl,  
isoxazolyl, morpholinyl, naphthyridinyl,  
35 octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl,  
1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl,  
oxazolidiny., oxazolyl, oxazolidinyperimidiny,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenarsazinyl,  
phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl,  
phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl,  
piperidonyl, 4-piperidonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl,  
pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl,  
10 pyridazinyl, pyridooxazole, pyridoimidazole,  
pyridothiazole, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl,  
pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, quinazolinyl,  
quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidinyl,  
carbolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl,  
15 tetrahydroquinolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-  
thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl,  
1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl,  
thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl,  
thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl,  
20 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, xanthenyl. Preferred  
heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl,  
furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl,  
indolyl, benzimidazolyl, 1H-indazolyl, oxazolidinyl,  
benzotriazolyl, benzisoxazolyl, oxindolyl,  
25 benzoxazoliny, or isatinoyl. Also included are fused  
ring and spiro compounds containing, for example, the  
above heterocycles.

"Heterocyclenyl" means a non-aromatic monocyclic or  
multicyclic hydrocarbon ring system of about 3 to about  
30 10 atoms, preferably about 4 to about 8 atoms, in which  
one or more of the carbon atoms in the ring system is/are  
hetero element(s) other than carbon, for example  
nitrogen, oxygen or sulfur atoms, and which contains at  
least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen  
35 double bond. Preferred ring sizes of rings of the ring  
system include about 5 to about 6 ring atoms. The  
designation of the aza, oxa or thia as a prefix before

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 heterocyclenyl define that at least a nitrogen, oxygen or  
sulfur atom is present respectively as a ring atom. The  
heterocyclenyl may be optionally substituted by one or R<sup>4</sup>  
substituents as defined herein. The nitrogen or sulphur  
atom of the heterocyclenyl may also be optionally  
10 oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-  
dioxide. "Heterocyclenyl" as used herein includes by way  
of example and not limitation those described in  
Paquette, Leo A. ; "Principles of Modern Heterocyclic  
Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularly  
15 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of  
Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John  
Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular  
Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and "J. Am. Chem. Soc. ",  
82:5566 (1960). Exemplary monocyclic azaheterocyclenyl  
20 groups include 1,2,3,4- tetrahydrohydroxyridine,  
1,2-dihydroxyridyl, 1,4-dihydroxyridyl,  
1,2,3,6-tetrahydroxyridine, 1,4,5,6-tetrahydroxyrimidine,  
2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazoliny, 2-  
pyrazoliny, and the like. Exemplary oxaheterocyclenyl  
25 groups include 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, and  
fluorodihydrofuranyl. Preferred is dihydrofuranyl. An  
exemplary multicyclic oxaheterocyclenyl group is  
7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl. Preferred monocyclic  
thiaheterocyclenyl rings include dihydrothiophenyl and  
30 dihydrothiopyranyl; more preferred is dihydrothiophenyl.  
"Heterocyclenyl" means a non-aromatic saturated  
monocyclic or multicyclic ring system of about 3 to about  
10 carbon atoms, preferably about 4 to about 8 carbon  
atoms, in which one or more of the carbon atoms in the  
35 ring system is/are hetero element(s) other than carbon,  
for example nitrogen, oxygen or sulfur. Preferred ring  
sizes of rings of the ring system include about 5 to

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 about 6 ring atoms. The designation of the aza, oxa or  
thia as a prefix before heterocyclyl define that at least  
a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present respectively  
as a ring atom. The heterocyclyl may be optionally  
substituted by one or more R<sup>4</sup> substituents which may be  
10 the same or different, and are as defined herein. The  
nitrogen or sulphur atom of the heterocyclyl may also be  
optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide  
or S,S-dioxide.

"Heterocyclyl" as used herein includes by way of  
15 example and not limitation those described in Paquette,  
Leo A. ; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"  
(W. A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters  
1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic  
Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons,  
20 New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14,  
16, 19, and 28; and "J. Am. Chem. Soc. ", 82:5566 (1960).  
Exemplary monocyclic heterocyclyl rings include  
piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl,  
thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-  
25 dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl,  
tetrahydrothiopyranyl, and the like.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or  
multicyclic ring system of about 5 to about 10 atoms, in  
which one or more of the atoms in the ring system is/are  
30 hetero element(s) other than carbon, for example  
nitrogen, oxygen or sulfur. Preferred ring sizes of  
rings of the ring system include about 5 to about 6 ring  
atoms. The "heteroaryl" may also be substituted by one  
or more R<sup>4</sup> substituents which may be the same or  
35 different, and are as defined herein. The designation of  
the aza, oxa or thia as a prefix before heteroaryl define  
that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 present respectively as a ring atom. A nitrogen atom of  
an heteroaryl may be optionally oxidized to the  
corresponding N-oxide. Heteroaryl as used herein includes  
by way of example and not limitation those described in  
Paquette, Leo A. ; "Principles of Modern Heterocyclic  
10 Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularly  
Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of  
Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John  
Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular  
Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and "J. Am. Chem. Soc. ",  
15 82:5566 (1960). Exemplary heteroaryl and substituted  
heteroaryl groups include pyrazinyl, thienyl,  
isothiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl,  
1,2,4-thiadiazolyl, pyridazinyl, quinoxalinyl,  
phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridine, imidazo[2,1-  
20 b]thiazolyl, benzofurazanyl, azaindolyl, benzimidazolyl,  
benzothienyl, thienopyridyl, thienopyrimidyl,  
pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, benzoazaindole,  
1,2,4-triazinyl, benzthiazolyl, furanyl, imidazolyl,  
indolyl, indolizinyl, isoxazolyl, isoquinolinyl,  
25 isothiazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl,  
pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinazolinyl,  
quinolinyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl and  
triazolyl.

As used herein, "pharmaceutically acceptable salts"  
30 refer to derivatives of the disclosed compounds wherein  
the parent compound is modified by making acid or base  
salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable  
salts include, but are not limited to, mineral or organic  
acid salts of basic residues such as amines; alkali or  
35 organic salts of acidic residues such as carboxylic  
acids; and the like. The pharmaceutically acceptable  
salts include the conventional non-toxic salts or the

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 quaternary ammonium salts of the parent compound formed,  
for example, from non-toxic inorganic or organic acids.  
For example, such conventional non-toxic salts include  
those derived from inorganic acids such as hydrochloric,  
hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric and  
10 the like; and the salts prepared from organic acids such  
as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic,  
lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic,  
maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic,  
salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric,  
15 toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic,  
oxalic, isethionic, and the like.

The pharmaceutically acceptable salts of the present  
invention can be synthesized from the parent compound  
which contains a basic or acidic moiety by conventional  
20 chemical methods. Generally, such salts can be prepared  
by reacting the free acid or base forms of these  
compounds with a stoichiometric amount of the appropriate  
base or acid in water or in an organic solvent, or in a  
mixture of the two; generally, nonaqueous media like  
25 ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or  
acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are  
found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed.,  
Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445, the  
disclosure of which is hereby incorporated by reference.

30 The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed  
herein to refer to those compounds, materials,  
compositions, and/or dosage forms which are, within the  
scope of sound medical judgment, suitable for use in  
contact with the tissues of human beings and animals  
35 without excessive toxicity, irritation, allergic  
response, or other problem or complication commensurate  
with a reasonable benefit/risk ratio.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5           The term "Pharmaceutically acceptable prodrugs" as  
used herein means those prodrugs of the compounds useful  
according to the present invention which are, within the  
scope of sound medical judgment, suitable for use in  
10 contact with the tissues of humans and lower animals with  
undue toxicity, irritation, allergic response, and the  
like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio,  
and effective for their intended use, as well as the  
zwitterionic forms, where possible, of the compounds of  
the invention.

15           The term "Prodrugs", as the term is used herein, are  
intended to include any covalently bonded carriers which  
release an active parent drug of the present invention *in*  
*vivo* when such prodrug is administered to a mammalian  
subject. Since prodrugs are known to enhance numerous  
20 desirable qualities of pharmaceuticals (i.e., solubility,  
bioavailability, manufacturing, etc.) the compounds of  
the present invention may be delivered in prodrug form.  
Thus, the present invention is intended to cover prodrugs  
of the presently claimed compounds, methods of delivering  
25 the same, and compositions containing the same. Prodrugs  
of the present invention are prepared by modifying  
functional groups present in the compound in such a way  
that the modifications are cleaved, either in routine  
manipulation or *in vivo*, to the parent compound. The  
30 transformation *in vivo* may be, for example, as the result  
of some metabolic process, such as chemical or enzymatic  
hydrolysis of a carboxylic, phosphoric or sulphate ester,  
or reduction or oxidation of a susceptible functionality.  
Prodrugs include compounds of the present invention  
35 wherein a hydroxy, amino, or sulfhydryl group is bonded  
to any group that, when the prodrug of the present  
invention is administered to a mammalian subject, it

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 cleaves to form a free hydroxyl, free amino, or free  
sulfhydryl group, respectively. Functional groups which  
may be rapidly transformed, by metabolic cleavage, in  
vivo form a class of groups reactive with the carboxyl  
group of the compounds of this invention. They include,  
10 but are not limited to such groups as alkanoyl (such as  
acetyl, propionyl, butyryl, and the like), unsubstituted  
and substituted aroyl (such as benzoyl and substituted  
benzoyl), alkoxy carbonyl (such as ethoxycarbonyl),  
trialkylsilyl (such as trimethyl- and triethylsilyl),  
15 monoesters formed with dicarboxylic acids (such as  
succinyl), and the like. Because of the ease with which  
the metabolically cleavable groups of the compounds  
useful according to this invention are cleaved in vivo,  
the compounds bearing such groups act as pro-drugs. The  
20 compounds bearing the metabolically cleavable groups have  
the advantage that they may exhibit improved  
bioavailability as a result of enhanced solubility and/or  
rate of absorption conferred upon the parent compound by  
virtue of the presence of the metabolically cleavable  
25 group. A thorough discussion of prodrugs is provided in  
the following: Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed.,  
Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder et al,  
Ed., Academic Press, 42, p.309-396, 1985; A Textbook of  
Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H.  
30 Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of  
Prodrugs" p.113-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews,  
H. Bundgaard, 8, p.1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical  
Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya  
et al, 32, p. 692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery  
35 Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the A.C.S.  
Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug  
Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 Association and Pergamon Press, 1987, which are incorporated herein by reference.

"Substituted" is intended to indicate that one or more hydrogens on the atom indicated in the expression using "substituted" is replaced with a selection from the indicated group(s), provided that the indicated atom's  
10 normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. When a substituent is keto (i.e., =O) group, then 2 hydrogens on the atom are replaced.

15 The term "Treating" refers to:

- (i) preventing a disease, disorder or condition from occurring in an animal which may be predisposed to the disease, disorder and/or condition but has not yet been diagnosed as having it;
- 20 (ii) inhibiting the disease, disorder or condition, i.e., arresting its development; and
- (iii) relieving the disease, disorder or condition, i.e., causing regression of the disease, disorder and/or condition.

25

#### Preparation of Compounds of the Invention

It will be apparent to those skilled in the art that certain compounds of formula (I) can exhibit isomerism,  
30 for example geometrical isomerism, e.g., E or Z isomerism, and optical isomerism, e.g., R or S configurations. Geometrical isomers include the cis and trans forms of compounds of the invention having alkenyl moieties. It is well known in the art how to prepare  
35 optically active forms, such as by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. All chiral, diastereomeric, racemic forms and

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 all geometric isomeric forms of a structure are intended,  
unless the specific stereochemistry or isomer form is  
specifically indicated.

Such isomers can be separated from their mixtures,  
by the application or adaptation of known methods, for  
10 example chromatographic techniques and recrystallization  
techniques, or they are separately prepared from the  
appropriate isomers of their intermediates, for example  
by the application or adaptation of methods described  
herein.

15 The compounds of the present invention are useful in  
the form of the free base or acid or in the form of a  
pharmaceutically acceptable salt thereof. All forms are  
within the scope of the invention.

Where the compound of the present invention is  
20 substituted with a basic moiety, acid addition salts are  
formed and are simply a more convenient form for use; and  
in practice, use of the salt form inherently amounts to  
use of the free base form. The acids which can be used  
to prepare the acid addition salts include preferably  
25 those which produce, when combined with the free base,  
pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose  
anions are non-toxic to the patient in pharmaceutical  
doses of the salts, so that the beneficial inhibitory  
effects on CDK inherent in the free base are not vitiated  
30 by side effects ascribable to the anions. Although  
pharmaceutically acceptable salts of said basic compounds  
are preferred, all acid addition salts are useful as  
sources of the free base form even if the particular  
salt, per se, is desired only as an intermediate product  
35 as, for example, when the salt is formed only for  
purposes of purification, and identification, or when it

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 is used as intermediate in preparing a pharmaceutically acceptable salt by ion exchange procedures.

According to a further feature of the invention, acid addition salts of the compounds of this invention are prepared by reaction of the free base with the appropriate acid, by the application or adaptation of known methods. For example, the acid addition salts of the compounds of this invention are prepared either by dissolving the free base in aqueous or aqueous-alcohol solution or other suitable solvents containing the appropriate acid and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free base and acid in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution.

20 The acid addition salts of the compounds of this invention can be regenerated from the salts by the application or adaptation of known methods. For example, parent compounds of the invention can be regenerated from their acid addition salts by treatment with an alkali, e.g. aqueous sodium bicarbonate solution or aqueous ammonia solution.

Where the compound of the invention is substituted with an acidic moiety, base addition salts may be formed and are simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free acid form. The bases which can be used to prepare the base addition salts include preferably those which produce, when combined with the free acid, pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose cations are non-toxic to the animal organism in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial inhibitory effects on CDK inherent in the free acid are

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 not vitiated by side effects ascribable to the cations. Pharmaceutically acceptable salts, including for example alkali and alkaline earth metal salts, within the scope of the invention are those derived from the following bases: sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminum hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, zinc hydroxide, ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine,

10 hydroxide, calcium hydroxide, aluminum hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, zinc hydroxide, ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine,

15 N-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, and the like.

Metal salts of compounds of the present invention may be obtained by contacting a hydride, hydroxide, carbonate or similar reactive compound of the chosen metal in an aqueous or organic solvent with the free acid form of the compound. The aqueous solvent employed may be water or it may be a mixture of water with an organic solvent, preferably an alcohol such as methanol or ethanol, a ketone such as acetone, an aliphatic ether such as tetrahydrofuran, or an ester such as ethyl acetate. Such reactions are normally conducted at ambient temperature but they may, if desired, be conducted with heating.

20 carbonate or similar reactive compound of the chosen metal in an aqueous or organic solvent with the free acid form of the compound. The aqueous solvent employed may be water or it may be a mixture of water with an organic solvent, preferably an alcohol such as methanol or ethanol, a ketone such as acetone, an aliphatic ether such as tetrahydrofuran, or an ester such as ethyl acetate. Such reactions are normally conducted at ambient temperature but they may, if desired, be conducted with heating.

25 ethanol, a ketone such as acetone, an aliphatic ether such as tetrahydrofuran, or an ester such as ethyl acetate. Such reactions are normally conducted at ambient temperature but they may, if desired, be conducted with heating.

Amine salts of compounds of the present invention may be obtained by contacting an amine in an aqueous or organic solvent with the free acid form of the compound. Suitable aqueous solvents include water and mixtures of water with alcohols such as methanol or ethanol, ethers such as tetrahydrofuran, nitriles such as acetonitrile, or ketones such as acetone. Amino acid salts may be similarly prepared.

30 Amine salts of compounds of the present invention may be obtained by contacting an amine in an aqueous or organic solvent with the free acid form of the compound. Suitable aqueous solvents include water and mixtures of water with alcohols such as methanol or ethanol, ethers such as tetrahydrofuran, nitriles such as acetonitrile, or ketones such as acetone. Amino acid salts may be similarly prepared.

35 such as tetrahydrofuran, nitriles such as acetonitrile, or ketones such as acetone. Amino acid salts may be similarly prepared.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5       The base addition salts of the compounds of this  
invention can be regenerated from the salts by the  
application or adaptation of known methods. For example,  
parent compounds of the invention can be regenerated from  
their base addition salts by treatment with an acid, e.g.  
10 hydrochloric acid.

Pharmaceutically acceptable salts also include  
quaternary lower alkyl ammonium salts. The quaternary  
salts are prepared by the exhaustive alkylation of basic  
nitrogen atoms in compounds, including nonaromatic and  
15 aromatic basic nitrogen atoms, according to the  
invention, i.e., alkylating the non-bonded pair of  
electrons of the nitrogen moieties with an alkylating  
agent such as methylhalide, particularly methyl iodide,  
or dimethyl sulfate. Quaternarization results in the  
20 nitrogen moiety becoming positively charged and having a  
negative counter ion associated therewith.

As will be self-evident to those skilled in the art,  
some of the compounds of this invention do not form  
stable salts. However, acid addition salts are more  
25 likely to be formed by compounds of this invention having  
a nitrogen-containing heteroaryl group and/or wherein the  
compounds contain an amino group as a substituent.  
Preferable acid addition salts of the compounds of the  
invention are those wherein there is not an acid labile  
30 group.

As well as being useful in themselves as active  
compounds, salts of compounds of the invention are useful  
for the purposes of purification of the compounds, for  
example by exploitation of the solubility differences  
35 between the salts and the parent compounds, side products  
and/or starting materials by techniques well known to  
those skilled in the art.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5           Compounds according to the invention, for example, starting materials, intermediates or products, are prepared as described herein or by the application or adaptation of known methods, by which is meant methods used heretofore or described in the literature.

10           Compounds useful according to the invention may be prepared by the application or adaptation of known methods, by which is meant methods used heretofore or described in the literature, for example those described by R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*,  
15 VCH publishers, 1989.

          In the reactions described hereinafter it may be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid  
20 their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for examples see T.W. Green and P.G.M. Wuts in *"Protective Groups in Organic Chemistry"* John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie in *"Protective  
25 Groups in Organic Chemistry"* Plenum Press, 1973.

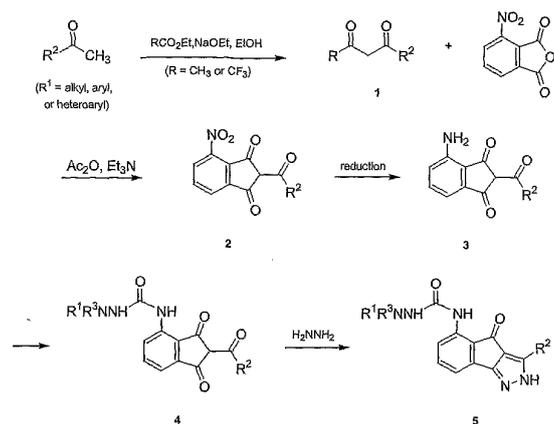
          Preferred methods of synthesizing the compounds of the invention include, but are not limited to, those methods described below. Each of the references cited below are hereby incorporated herein by reference.

30

WO 02/46182

PCT/US01/46904

Scheme 1



An approach to preparing indeno[1,2-c]pyrazol-4-ones is presented in Scheme 1 and can be used to prepare compounds of the present invention. This method employs the condensation of a 1,3-diketone 1 with 3-nitrophthalic anhydride as described in Rotberg and Oshkaya, *Zh. Organ. Khim.* 8:84-87, 1972; *Zh. Organ. Khim.* 9:2548-2550, 1973, the contents of which are hereby incorporated herein by reference. The 1,3-diketones, when not commercially available can be readily prepared by one skilled in the art by the acetylation or trifluoroacetylation of the requisite methyl ketone, R<sup>2</sup>COCH<sub>3</sub>. Reduction of the nitro derivative 2 to the aniline 3 can be accomplished in a variety of ways including catalytic hydrogenation, treatment with zinc or iron under acidic conditions, or treatment with other reducing agents such as sodium dithionite or stannous chloride. The aniline 3 can be

WO 02/46182

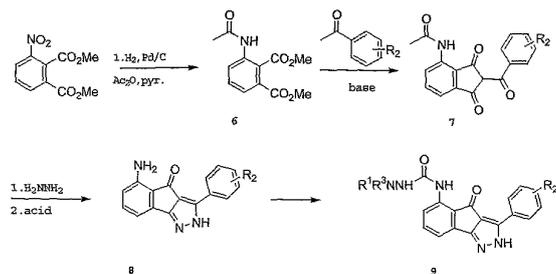
PCT/US01/46904

- 5 converted to the corresponding semicarbazide by a variety of methods described below. The triketone 4 then was treated with hydrazine at elevated temperature in an appropriate solvent to give the indeno[1,2-c]pyrazol-4-one-ring system.
- 10 The semicarbazides 4 (X=O) of Scheme 1 can be prepared by treating the aniline 3 with an aminoisocyanate (RR'NNCO). These reagents are generated in situ employing a precursor, such as an O-phenylcarbamate (RR'NNHCO<sub>2</sub>Ph), in the presence of base.
- 15 Alternatively, the semicarbazides can be prepared by treatment of the aniline intermediates above with phenyl chloroformate in the presence of base to give an intermediate phenyl carbamate, followed by exposure of the phenyl carbamate to a hydrazine at elevated
- 20 temperatures in an appropriate solvent. The thiosemicarbazides (X=S) of this invention can be prepared as described above by treating the aniline intermediates with phenyl thionochloroformate, followed by exposure of the resulting phenyl thiocarbamate to the
- 25 appropriate hydrazine derivative. The thiosemicarbazides of this invention can also be prepared from the corresponding semicarbazides by treatment with a reagent such as phosphorous pentasulfide or Lawesson's reagent.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

SCHEME 2



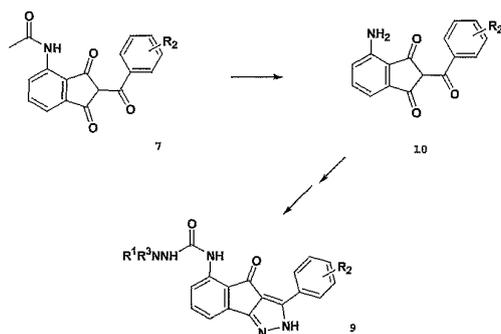
5  
 10  
 15  
 20

Another approach to preparing indeno[1,2-c]pyrazol-4-ones is presented in Scheme 2 and can be used to prepare compounds of the present invention. The nitro group of dimethyl 3-nitrophthalate was reduced to the amine using catalytic hydrogenation. The aniline was acylated using acetic anhydride and pyridine as a base. A mixture of the resulting acetamide 6 and an acetophenone were treated with a strong base in an appropriate solvent at elevated temperature to give the desired triketone 7. The triketone was treated with hydrazine at elevated temperature in an appropriate solvent to give the indeno[1,2-c]pyrazol-4-one ring system. The amide was deacetylated by heating with a strong acid in an appropriate solvent to give aniline 8. This aniline was converted to the semicarbazide 9 employing one of the methods described above.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

SCHEME 3



5

A third method for making compounds of the present invention is shown in Scheme 3. The intermediate triketone 7, prepared in Scheme 2, can be deacetylated with strong acid. Subsequently, aniline 10 can be converted to the indeno[1,2-c]pyrazol-4-ones using the same conditions described previously in Scheme 1.

Many of the compounds of this invention are synthesized from the indeno[1,2-c]pyrazol-4-ones prepared in Schemes 1-3 by the further synthetic elaboration of the  $R^1$  and  $R^2$  groups. As required the pyrazole ring can be protected by a wide range of protecting groups known to one skilled in the art with the selection of a protecting depending on the chemistry to be employed.

Other features of the invention will become apparent during the following descriptions of exemplary embodiments which are given for illustration of the invention and are not intended to be limiting thereof.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

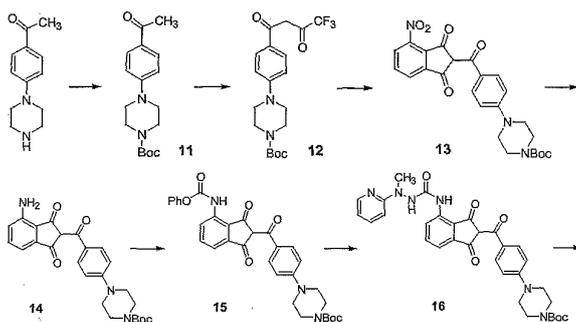
5

Examples

Abbreviations used in the Examples are defined as follows: "°C" for degrees Celsius, "CIMS" for chemical ionization mass spectroscopy, "eq" for equivalent or equivalents, "g" for gram or grams, "h" for hour or hours, "mg" for milligram or milligrams, "mL" for milliliter or milliliters, "mmol" for millimolar, "M" for molar, "min" for minute or minutes, "p-TsOH" for para-toluenesulphonic acid, "DMF" for dimethylformamide, and "TFA" for trifluoroacetic acid.

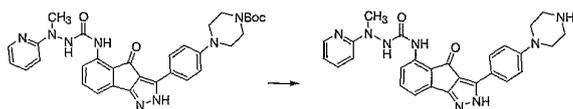
**Example 1**

Preparation of 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyridinyl) amino) carbamoylamino) indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



WO 02/46182

PCT/US01/46904



5

17

Ex. 1

Step 1. Synthesis of 11

To a suspension of 139g (680 mmol) of 4-  
 piperazinoacetophenone in 700mL of tetrahydrofuran at 25°C  
 10 was added slowly over 20 min. a solution of 157g (720  
 mmol) of di-tert-butyl dicarbonate in 300mL of  
 tetrahydrofuran. The resulting mixture was refluxed for  
 15h. After cooling the mixture was filtered, and the  
 filtrate was concentrated under vacuum to provide an off-  
 15 white solid. This crude product was recrystallized from  
 diethyl ether/hexane to afford 192g of the 11 as a white  
 solid. NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (d, 2 H, J = 9 Hz), 6.87 (d, 2  
 H, J = 9 Hz), 3.59 (m, 4 H), 3.33 (m, 4 H), 2.53 (s, 3  
 H), 1.49 (s, 9 H).

20

Step 2. Synthesis of 12 from 11

To a solution of 192g (630 mmol) of 11 and 90mL (750  
 mmol) of ethyl trifluoroacetate in 1000 mL of  
 25 tetrahydrofuran at 25°C was added slowly over 15 min. 280  
 mL (750 mmol) of 21% sodium ethoxide in ethanol, and the  
 resulting solution then was stirred at 25°C for 16 h. The  
 reaction mixture was diluted with 500mL of water, and to  
 this mixture was added 45mL of acetic acid. The resulting  
 30 precipitate was recovered by filtration. The solids were  
 washed with diethyl ether/hexane and dried to furnish  
 236g of 12 as an orange solid. NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, 2 H,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 J = 9 Hz), 6.87 (d, 2 H, J = 9 Hz), 6.45 (s, 1 H), 3.60  
(m, 4 H), 3.41 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H).

Step 3. Synthesis of 13 from 12

10 A suspension of 117g (610 mmol) of 3-nitrophthalic  
anhydride in 560mL of acetic anhydride was heated until  
the mixture became homogeneous, and the solution then was  
allowed to cool to room temperature. To this solution was  
added 236g (590 mmol) of 12. The resulting mixture was  
15 cooled to 0°C, and 165mL (1200 mmol) of triethylamine was  
added slowly over 10 min. The mixture was allowed to warm  
to 25°C, was stirred at 25°C for 1h, and then was heated  
to 65°C for 0.5h. After cooling to room temperature, the  
reaction mixture was poured into a well-stirred solution  
20 of 1200mL of 1.0 N hydrochloric acid and 2000mL of  
ethanol. The resulting precipitate was recovered by  
filtration, washed with ethanol, and dried to provide  
140g of 13 as an orange solid. NMR (acetone-d<sub>6</sub>) δ 8.34 (d,  
2H, J = 9 Hz), 8.05 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, J = 9 Hz), 3.59  
25 (br s, 8H), 1.48 (s, 9H).

Step 4. Synthesis of 14 from 13

To a solution of 12.00g (25 mmol) of 13 in 500mL of  
30 ethanol and 50mL of conc. ammonium hydroxide at 25°C was  
added 500mL of water, followed by 15.3g (88 mmol) of  
sodium dithionite. The resulting mixture was stirred at  
25°C for 16h. The reaction mixture was filtered, and the  
filtrate was reduced to ~1/2 the original volume under  
35 vacuum. This solution was adjusted to pH 3 employing  
hydrochloric acid and then extracted with ethyl acetate.  
The combined extracts were washed with water and brine,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 dried over anhyd. sodium sulfate, filtered, and  
concentrated. The resulting solids were recrystallized  
from ethanol/water to provide 8.40g of **14** as a green  
solid. NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 7.44 (t,  
1H,  $J = 8$  Hz), 7.02 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 6.96 (d, 1H,  $J = 8$   
10 Hz), 6.91 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 6.70 (br s, 2H), 3.46 (br s,  
8H), 1.43 (s, 9H).

Step 4. Synthesis of **15** from **14**

15 To a mixture of 1.35g (3 mmol) of **14**, 1.65g (12  
mmol) of powdered potassium carbonate, and 50mL of  
acetone at 25°C was added 0.45mL (3.6 mmol) of phenyl  
chloroformate, and the reaction mixture then was stirred  
at 25°C for 15h. The mixture was diluted with 200mL of  
20 water, adjusted to pH 3 employing hydrochloric acid, and  
extracted with ethyl acetate. The combined extracts were  
washed with water and brine, dried over anhydrous sodium  
sulfate, and concentrated. The resulting crude solids  
were recrystallized from 95% aqueous ethanol to afford  
25 0.95g of **15** as an orange solid. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.32 (br  
s, 1H), 8.52 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 8.30 (d, 2H,  $J = 8.5$   
Hz), 7.65 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.48 (m, 3H), 7.23 (m,  
3H), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 3.60 (m, 4H), 3.45 (m,  
4H), 1.49 (s, 9H).

30

Step 5. Synthesis of **16** from **15**

A solution of 0.57g (1 mmol) of **15**, 0.25g (2 mmol)  
of 1-methyl-1-(2-pyridinyl)hydrazine (prepared from 2-  
35 bromopyridine and 1-methylhydrazine by the procedure of  
M.A. Baldo, et al., *Synthesis* (1987), 720-31, 0.37g (3  
mmol) of 4-dimethylaminopyridine, and 15mL of DMSO was

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 stirred at 90°C for 4h. After cooling to ambient  
temperature the mixture was diluted with 60mL of water,  
adjusted to pH 5 employing hydrochloric acid, and  
extracted with ethyl acetate. The combined extracts were  
washed with water and brine, dried over anhydrous sodium  
10 sulfate, and concentrated under vacuum to provide the  
crude product. This material was employed in the  
subsequent reaction without further purification.

Step 6. Synthesis of 17 from 16

15

A mixture of 16, 0.10mL (2 mmol) of hydrazine  
hydrate, 0.014g (0.2 mmol) of hydrazine hydrochloride,  
and 15mL of ethanol was heated at reflux for 20h. While  
still at reflux the mixture was diluted by the dropwise  
20 addition of 10mL of water. After the mixture had cooled  
to ambient temperature, the precipitate was recovered by  
filtration, washed with aqueous ethanol, and dried under  
vacuum to provide 0.12g of 17 as a yellow solid.

25 Step 7. Synthesis of Ex. 1 from 16

A solution of 0.12g of 17 in 10mL of trifluoroacetic  
acid was stirred at 25°C for 2h. The excess  
trifluoroacetic acid was removed under vacuum, and the  
30 resulting solids were purified by preparative HPLC to  
afford 0.050g of the product as its TFA-salt. ESI-MS m/e  
calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 495.2257, found: 495.2262.

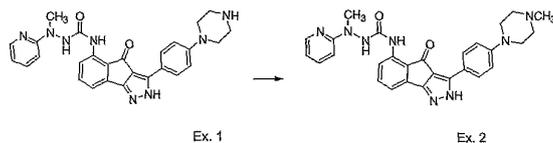
#### Example 2

35 Preparation of 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-  
methyl- N-(2-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-  
c]pyrazol-4-one

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5



To a solution of Ex. 1 (0.21 g, 0.29 mmol) in 10 mL of methanol and 2 mL of water at 25 °C was added sequentially 37% aqueous formaldehyde (0.45 g, 5.8 mmol), sodium cyanoborohydride (0.18 g, 2.9 mmol), and 4 drops of acetic acid. The resulting solution was stirred at 25 °C for 16 h. The mixture was diluted with water. It then was made acidic (~pH 1) with conc. hydrochloric acid and stirred for 10 min. The solution next was made basic (~pH 13) with 50% aqueous sodium hydroxide and finally adjusted to pH 10 with 1 N hydrochloric acid. The precipitate was recovered by filtration, washed with water, and dried. To solid was dissolved in excess trifluoroacetic acid, and the solution was diluted with ethanol. The resulting precipitate was recovered by filtration, washed with ethanol, and dried under vacuum to afford 0.075g of the yellow product as its TFA-salt. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 509.2413, found: 509.2412.

**Example 3**

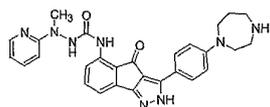
**Preparation of 3-(4-homopiperazinophenyl)-5-(N-methyl-N-(2-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**

30

one

WO 02/46182

PCT/US01/46904



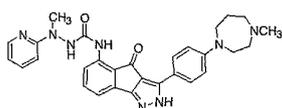
5

Prepared in a manner as described for example 1 employing 4-(4-t-butoxycarbonylhomopiperazino)acetophenone as starting material. ESI-MS *m/e* calc'd for  $C_{28}H_{29}N_8O_2$ : 509.2413, found: 509.2415.

**Example 4**

Preparation of 3-(4-(4-methylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one

15



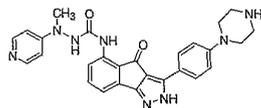
Prepared in a manner as described for example 2 employing example 3 as starting material. ESI-MS *m/e* calc'd for  $C_{29}H_{31}N_8O_2$ : 523.2570, found: 523.2599.

20

**Example 5**

Preparation of 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(4-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one

25



53

WO 02/46182

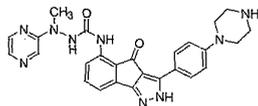
PCT/US01/46904

5

Prepared in a manner as described for example 1 employing 14 and 1-methyl-1-(4-pyridinyl)hydrazine [prepared from 4-bromopyridine hydrochloride and 1-methylhydrazine by the procedure of M.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-3] as starting materials. ESI-MS  $m/e$  calc'd for  $C_{27}H_{27}N_8O_2$ : 495.2257, found: 495.2261.

**Example 6**

Preparation of 3-(4-piperazinophenyl)-5-(N-methyl-N-(2-pyrazinyl) amino) carbamoylamino) indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



Prepared in a manner as described for example 1 employing 14 and 1-methyl-1-(2-pyrazinyl)hydrazine [prepared from 2-bromopyrazine and 1-methylhydrazine by the procedure of M.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-3] as starting materials. ESI-MS  $m/e$  calc'd for  $C_{26}H_{26}N_9O_2$ : 496.2210, found: 496.2208.

25

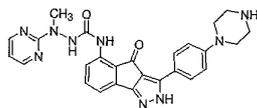
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

**Example 7**

Preparation of 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyrimidinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



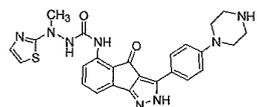
10

Prepared in a manner as described for example 1 employing 14 and 1-methyl-1-(2-pyrimidinyl)hydrazine [prepared from 2-bromopyrimidine and 1-methylhydrazine by the procedure of M.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-3] as starting materials. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 496.2210, found: 496.2218.

20

**Example 8**

Preparation of 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-thiazolyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



25

Prepared in a manner as described for example 1 employing 14 and 1-methyl-1-(2-thiazolyl)hydrazine [prepared from 2-bromothiazole and 1-methylhydrazine by the procedure of M.A. Baldo, et al., Synthesis (1987), 720-3] as starting materials. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S: 501.1821, found: 501.1796.

30

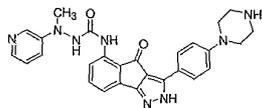
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

**Example 9**

Preparation of 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(3-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



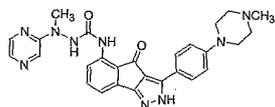
10

Prepared in a manner as described for example 1 employing 14 and 1-methyl-1-(3-pyridinyl)hydrazine [prepared from 3-(methylamino)pyridine by treatment with tert-butyl nitrite, followed by reduction of the intermediate nitrosamine with lithium aluminum hydride] as starting materials. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 495.2257, found: 495.2260.

20

**Example 10**

Preparation of 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyrazinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



25

Prepared in a manner as described for example 2 employing example 6 as starting material. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 510.2366, found: 510.2358.

WO 02/46182

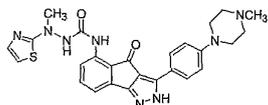
PCT/US01/46904

5

**Example 11**

Preparation of 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-(N-methyl-N-(2-thiazolyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one

10



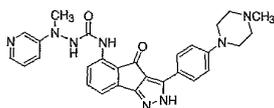
Prepared in a manner as described for example 2 employing example 8 as starting material. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S: 515.1977, found: 515.2007.

15

**Example 12**

Preparation of 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-(N-methyl-N-(3-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one

20



Prepared in a manner as described for example 2 employing example 9 as starting material. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 509.2413, found: 509.2421.

25



WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 and dried to provide 4.00g of **19** as an orange solid. ESI-MS  $m/e$ : 604 (M-H)<sup>-</sup>.

Step 2. Synthesis of **20** from **19**.

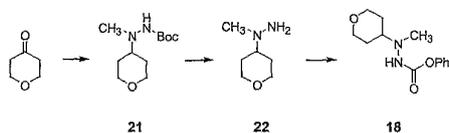
10 A mixture of 4.00g (6.6 mmol) of **19**, 0.64mL (13.2 mmol) of hydrazine monohydrate, 0.090g (1.32 mmol) of hydrazine hydrochloride, and 130mL of ethanol was refluxed for 18h. While still at reflux the solution was diluted by the dropwise addition of 30mL of water. The  
15 mixture then was allowed to cool to room temperature. The resulting precipitate was recovered by filtration, washed with 80% aqueous ethanol, and dried to afford 1.88g of **20** as a yellow solid. ESI-MS  $m/e$ : 602 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Step 3. Synthesis of Ex. 13 from **20**

A solution of **20** (0.60 g, 1.0 mmol) in 20 mL of trifluoroacetic acid was stirred at 25°C for 2 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the  
25 residue was recrystallized from ethanol to provide 0.55 g of the yellow product as its TFA-salt. ESI-MS  $m/e$  calc'd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 502.2566, found: 502.2583.

#### Preparation of **18**

30



WO 02/46182

PCT/US01/46904

## 5 Step 1. Synthesis of 21

A solution of 20.78g (208 mmol) of tetrahydropyran-4-one and 27.43g (208 mmol) of t-butyl carbazate in 250mL of methanol was heated at reflux for 6h. After cooling to ambient temperature the solution was diluted with an additional 750mL of methanol. To this solution at 0°C was added 39.00g (622 mmol) of sodium cyanoborohydride and 13.70mL (228 mmol) of acetic acid. The resulting mixture was stirred at 25°C for 16h. To the reaction mixture at 0°C was added 60mL of 37% aqueous formaldehyde solution. The mixture then was stirred at 25°C for 5h. The mixture was concentrated under vacuum, made basic by the addition of 400mL of 1N aqueous sodium hydroxide, and extracted with methylene chloride. The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated. The resulting solids were washed with diethyl ether/hexane and the dried to afford 44.50g of 21 as a white solid. NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.75 (br s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

## Step 2. Synthesis of 22 from 21

A solution of 42.0g (182 mmol) of 21 in 100mL of methylene chloride was added dropwise to 180mL of trifluoroacetic acid at 0°C. The resulting solution then was stirred at 25°C for 2h. The mixture was concentrated under vacuum, and the residue was dissolved in 10% aqueous sodium hydroxide solution. This aqueous solution was extracted repeatedly with methylene chloride. The combined extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and then concentrated under vacuum to provide

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 21.00g of **22** as a colorless oil. NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.82 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.29 (m, 2H).

Step 3. Synthesis of **18** from **22**

10

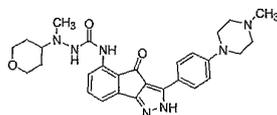
To a solution of 21.80g (168 mmol) of **22** and 23.40mL (168 mmol) of triethylamine in 500mL of methylene chloride at 0°C was added dropwise 21.00mL (168 mmol) of phenyl chloroformate. The resulting mixture was stirred at 0°C for 3h, warmed slowly to 25°C, and then stirred at 25°C for 16h. The reaction mixture was washed with 0.1N hydrochloric acid, water, and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was recrystallized from 1-chlorobutane/hexane to furnish 29.00g of **18** as a white solid. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35 (t, 2H,  $J = 9$  Hz), 7.21 (t, 1H,  $J = 9$  Hz), 7.13 (d, 2H,  $J = 9$  Hz), 4.05 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

25

#### Example 14

Preparation of 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbonylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one

30



WO 02/46182

PCT/US01/46904

5        Prepared in a manner as described for example 2  
employing example 13 as starting material. ESI-MS  $m/e$   
calc'd for  $C_{28}H_{34}N_7O_3$ : 516.2723, found: 516.2744.

WO 02/46182

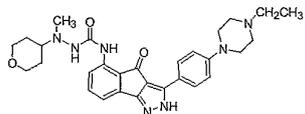
PCT/US01/46904

5

**Example 15**

Preparation of 3-(4-(4-ethylpiperazino)phenyl)-5-(N-methyl-N-(4-tetrahydropyran-1-yl)amino)carbonylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one

10

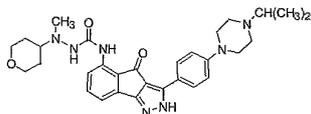


Prepared in a manner as described for example 2 employing example 13 and acetaldehyde as starting materials. ESI-MS  $m/e$  calc'd for  $C_{29}H_{36}N_7O_3$ : 530.2880, found: 530.2890.

**Example 16**

Preparation of 3-(4-(4-isopropylpiperazino)phenyl)-5-(N-methyl-N-(4-tetrahydropyran-1-yl)amino)carbonylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one

20



Prepared in a manner as described for example 2 employing example 13 and acetone as starting material. ESI-MS  $m/e$  calc'd for  $C_{30}H_{38}N_7O_3$ : 544.3036, found: 544.3055.

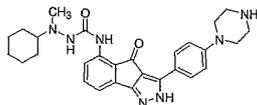
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

**Example 17**

**Preparation of 3-(4-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**



10

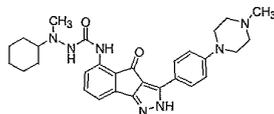
Prepared in a manner as described for example 13 employing **14** and the cyclohexyl analog of **18** [prepared as described for the synthesis of **18**] as starting materials.

15 ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 500.2774, found: 500.2773.

**Example 18**

**Preparation of 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**

20



25

Prepared in a manner as described for example 2 employing example 17 as starting material. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 514.2931, found: 514.2937.

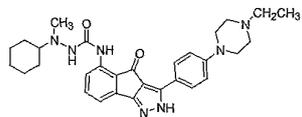
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

**Example 19**

**Preparation of 3-(4-(4-ethylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**



10

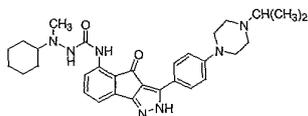
Prepared in a manner as described for example 2 employing example 17 and acetaldehyde as starting materials. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 528.3087, found: 528.3088.

15

**Example 20**

**Preparation of 3-(4-(4-isopropylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**

20



Prepared in a manner as described for example 2 employing example 17 and acetone as starting material. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 542.3243, found: 542.3242.

25

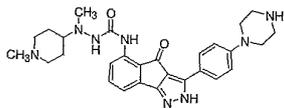
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

**Example 21**

**Preparation of 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)carbonylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**

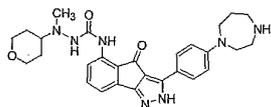


10

Prepared in a manner as described for example 13 employing 14 and the 1-methylpiperidin-4-yl analog of 18 [prepared as described for the synthesis of 18] as starting materials. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 515.2883, found: 515.2902.

**Example 22**

**Preparation of 3-(4-homopiperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbonylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**



25

Prepared in a manner as described for examples 1 and 13 employing 4-(4-t-butoxycarbonyl-homopiperazino)acetophenone and 18 as starting materials. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 516.2723, found: 516.2741.

30

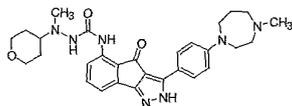
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

**Example 23**

Preparation of 3-(4-(4-methylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



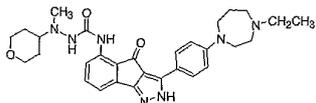
10

Prepared in a manner as described for example 2 employing example 22 as starting material. ESI-MS  $m/e$  calc'd for  $C_{29}H_{36}N_7O_3$ : 530.2880, found: 530.2892.

15

**Example 24**

Preparation of 3-(4-(4-ethylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



20

Prepared in a manner as described for example 2 employing example 22 and acetaldehyde as starting materials. ESI-MS  $m/e$  calc'd for  $C_{30}H_{38}N_7O_3$ : 544.3036, found: 544.3048.

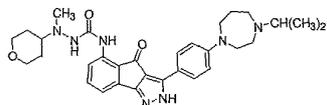
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

**Example 25**

Preparation of 3-(4-(4-isopropylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyryl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



10

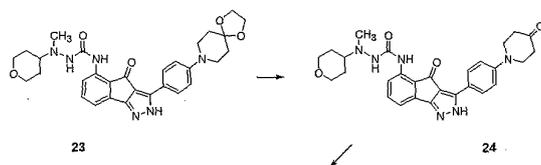
Prepared in a manner as described for example 2 employing example 22 and acetone as starting materials. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 558.3192, found:

15 558.3196.

**Example 26**

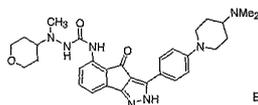
Preparation of 3-(4-(4-(N,N-dimethylamino)piperidino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyryl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one

20



23

24



Ex. 26

68

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

Step 1. Synthesis of **23**.

Prepared in a similar fashion as described for examples 1 and 13 employing 4-(4,4-ethylenedioxy-piperidino)-acetophenone and **18** as starting materials.

Step 2. Synthesis of **24** from **23**.

A mixture of 3.20g (5.7 mmol) of **23**, 300mL of acetone, 75mL of water, and 15mL of trifluoroacetic acid was refluxed for 6h. After cooling to room temperature the mixture was concentrated under vacuum. The residue was slurried in 95% aqueous ethanol, and the mixture was adjusted to pH 7 employing conc. aqueous ammonium hydroxide. The resulting mixture was filtered. The recovered solids were washed with ethanol and dried to afford 2.80g of **24** as a yellow solid.

Step 3. Synthesis of Ex. 26 from **24**.

To a mixture of 2.57g (5.0 mmol) of **24**, 500mL of 2M dimethylamine in methanol, 500mL of acetonitrile, and 5mL of acetic acid at 25°C was added 6.28g (100 mmol) of sodium cyanoborohydride, and the reaction mixture was stirred at 25°C for 20h. The mixture was diluted with 500mL of water and then acidified (pH<2) employing conc. hydrochloric acid. After 30 min. gas evolution had ceased, and the solution was made strongly basic (pH>12) employing conc. aqueous sodium hydroxide solution. The solution was stirred for 20 min. and then was adjusted to pH 10 by the addition of 1N hydrochloric acid. The

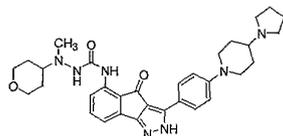
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 resulting precipitate was recovered by filtration, washed  
with water, and dried. These solids were dissolved in  
20mL of acetic acid, and the solution was diluted with  
100 mL of anhydrous ethanol. A yellow precipitate form,  
was recovered by filtration, and was dried under vacuum  
10 to provide 1.68g of the product as its acetate salt. ESI-  
MS *m/e* calc'd for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 544.3036, found: 544.3034.

**Example 27**

15 **Preparation of 3-(4-(4-pyrrolidinopiperidino)phenyl)-5-  
((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-  
indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**



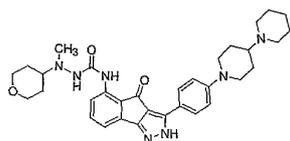
20 Prepared in a manner as described for example 26  
employing **24** and pyrrolidine as starting materials. ESI-  
MS *m/e* calc'd for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 570.3193, found: 570.3192.

**Example 28**

25 **Preparation of 3-(4-(4-piperidinopiperidino)phenyl)-5-  
((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-  
indeno[1,2-c]pyrazol-4-one**

WO 02/46182

PCT/US01/46904



5

Prepared in a manner as described for example 26  
employing 24 and pyrrolidine as starting materials. ESI-  
MS  $m/e$  calc'd for  $C_{33}H_{42}N_7O_3$ : 584.3349, found: 584.3349.

10

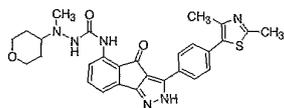
WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

## Example 29

Preparation of 3-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one



10

Prepared in a manner as described for examples 1 and 13 employing 5-acetyl-2,4-dimethylthiazole and 18 as starting materials. ESI-MS *m/e* calc'd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S:  
15 453.1709, found: 453.1732.

The compounds useful according to the invention optionally are supplied as salts. Those salts which are pharmaceutically acceptable are of particular interest  
20 since they are useful in administering the foregoing compounds for medical purposes. Salts which are not pharmaceutically acceptable are useful in manufacturing processes, for isolation and purification purposes, and in some instances, for use in separating stereoisomeric  
25 forms of the compounds of this invention. The latter is particularly true of amine salts prepared from optically active amines.

Where the compound useful according to the invention contains a carboxy group, or a sufficiently acidic  
30 bioisostere, base addition salts may be formed and are simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free acid form.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 Also, where the compound useful according to the  
invention contains a basic group, or a sufficiently basic  
enantiomer, acid addition salts may be formed and are  
simply a more convenient form for use; and in practice,  
10 use of the salt form inherently amounts to use of the  
free base form.

The foregoing compounds useful according to the  
invention may also be mixed another therapeutic compound  
to form pharmaceutical compositions (with or without  
diluent or carrier) which, when administered, provide  
15 simultaneous administration of a combination of active  
ingredients resulting in the combination therapy of the  
invention.

While it is possible for the compounds useful  
according to the invention to be administered alone it is  
20 preferably to present them as pharmaceutical  
compositions. The pharmaceutical compositions, both for  
veterinary and for human use, useful according to the  
present invention comprise at least one compound of the  
invention, as above defined, together with one or more  
25 acceptable carriers therefor and optionally other  
therapeutic ingredients.

In certain preferred embodiments, active ingredients  
necessary in combination therapy may be combined in a  
single pharmaceutical composition for simultaneous  
30 administration.

The choice of vehicle and the content of active  
substance in the vehicle are generally determined in  
accordance with the solubility and chemical properties of  
the active compound, the particular mode of  
35 administration and the provisions to be observed in  
pharmaceutical practice. For example, excipients such as  
lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 phosphate and disintegrating agents such as starch,  
alginic acids and certain complex silicates combined with  
lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl  
sulphate and talc may be used for preparing tablets.

To prepare a capsule, it is advantageous to use lactose  
10 and high molecular weight polyethylene glycols. When  
aqueous suspensions are used they can contain emulsifying  
agents or agents which facilitate suspension. Diluents  
such as sucrose, ethanol, polyethylene glycol, propylene  
glycol, glycerol and chloroform or mixtures thereof may  
15 also be used.

The oily phase of the emulsions of this invention  
may be constituted from known ingredients in a known  
manner. While the oily phase may comprise merely an  
emulsifier (otherwise known as an emulgent), it desirably  
20 comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat  
or an oil or with both a fat and an oil. Preferably, a  
hydrophilic emulsifier is included together with a  
lipophilic emulsifier which acts as a stabilizer. It is  
also preferred to include both an oil and a fat.  
25 Together, the emulsifier(s) with or without stabilizer(s)  
make up the emulsifying wax, and the way together with  
the oil and fat make up the emulsifying ointment base  
which forms the oily dispersed phase of a cream  
formulation. Emulgents and emulsion stabilizers suitable  
30 for use in the formulation of the present invention  
include Tween® 60, Span® 80, cetostearyl alcohol, benzyl  
alcohol, myristyl alcohol, glyceryl mono-stearate and  
sodium lauryl sulfate.

If desired, the aqueous phase of the cream base may  
35 include, for example, a least 30% w/w of a polyhydric  
alcohol, i.e. an alcohol having two or more hydroxyl  
groups such as propylene glycol, butane 1,3-diol,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol  
(including PEG 400) and mixtures thereof. The topical  
formulations may desirably include a compound which  
enhances absorption or penetration of the active  
ingredient through the skin or other affected areas.  
10 Examples of such dermal penetration enhancers include  
dimethyl sulphoxide and related analogue.

The choice of suitable oils or fats for the  
formulation is based on achieving the desired cosmetic  
properties. Thus the cream should preferably be a non-  
15 greasy, non-staining and washable product with suitable  
consistency to avoid leakage from tubes or other  
containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic  
alkyl esters such as di-isopropyl myristate, decyl  
oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl  
20 palmitate or a blend of branched chain esters known as  
Crodamol CAP may be used, the last three being preferred  
esters. These may be used alone or in combination  
depending on the properties required. Alternatively,  
high melting point lipids such as white soft paraffin  
25 and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.  
Solid compositions of may also be employed as fillers in  
soft and hard-filled gelatin capsules using such  
excipients as lactose or milk sugar as well as high  
molecular weight polyethylene glycols, and the like.

30 The pharmaceutical compositions can be administered  
in a suitable formulation to humans and animals by  
topical or systemic administration, including oral,  
inhalational, rectal, nasal, buccal, sublingual, vaginal,  
parenteral (including subcutaneous, intramuscular,  
35 intravenous, intradermal, intrathecal and epidural),  
intracisternal and intraperitoneal. It will be

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 appreciated that the preferred route may vary with for  
example the condition of the recipient.

The formulations can be prepared in unit dosage form  
by any of the methods well known in the art of pharmacy.  
Such methods include the step of bringing into  
10 association the active ingredient with the carrier which  
constitutes one or more accessory ingredients. In  
general the formulations are prepared by uniformly and  
intimately bringing into association the active  
ingredient with liquid carriers or finely divided solid  
15 carriers or both, and then, if necessary, shaping the  
product.

A tablet may be made by compression or moulding,  
optionally with one or more accessory ingredients.  
Compressed tables may be prepared by compressing in a  
20 suitable machine the active ingredient in a free-flowing  
form such as a powder or granules, optionally mixed with  
a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface  
active or dispersing agent. Moulded tablets may be made  
by moulding in a suitable machine a mixture of the  
25 powdered compounds moistened with an inert liquid  
diluent. The tablets may optionally be coated or scored  
and may be formulated so as to provide slow or controlled  
release of the active ingredient therein.

Solid compositions for rectal administration include  
30 suppositories formulated in accordance with known methods  
and containing at least one compound of the invention.

If desired, and for more effective distribution, the  
compounds can be microencapsulated in, or attached to, a  
slow release or targeted delivery systems such as a  
35 biocompatible, biodegradable polymer matrices (e.g.  
poly(d,l-lactide co-glycolide)), liposomes, and  
microspheres and subcutaneously or intramuscularly

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 injected by a technique called subcutaneous or  
intramuscular depot to provide continuous slow release of  
the compound(s) for a period of 2 weeks or longer. The  
10 compounds may be sterilized, for example, by filtration  
through a bacteria retaining filter, or by incorporating  
sterilizing agents in the form of sterile solid  
15 compositions which can be dissolved in sterile water, or  
some other sterile injectable medium immediately before  
use.

Actual dosage levels of active ingredient in the  
15 compositions of the invention may be varied so as to  
obtain an amount of active ingredient that is effective  
to obtain a desired therapeutic response for a particular  
composition and method of administration. The selected  
dosage level therefore depends upon the desired  
20 therapeutic effect, on the route of administration, on  
the desired duration of treatment and other factors.

Total daily dose of the compounds useful according  
to this invention administered to a host in single or  
divided doses may be in amounts, for example, of from  
25 about 0.001 to about 100 mg/kg body weight daily and  
preferably 0.01 to 10 mg/kg/day. Dosage unit  
compositions may contain such amounts of such  
submultiples thereof as may be used to make up the daily  
dose. It will be understood, however, that the specific  
30 dose level for any particular patient will depend upon a  
variety of factors including the body weight, general  
health, sex, diet, time and route of administration,  
rates of absorption and excretion, combination with other  
drugs and the severity of the particular disease being  
35 treated.

The amount of each component administered is  
determined by the attending clinicians taking into

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 consideration the etiology and severity of the disease,  
the patient's condition and age, the potency of each  
component and other factors.

The formulations may be presented in unit-dose or  
multi-dose containers, for example sealed ampoules and  
10 vials with elastomeric stoppers, and may be stored in a  
freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the  
addition of the sterile liquid carrier, for example water  
for injections, immediately prior to use. Extemporaneous  
injection solutions and suspensions may be prepared from  
15 sterile powders, granules and tablets of the kind  
previously described.

Administration of a compound of the present  
invention in combination with additional therapeutic  
agents, may afford an efficacy advantage over the  
20 compounds and agents alone, and may do so while  
permitting the use of lower doses of each. A lower dosage  
minimizes the potential of side effects, thereby  
providing an increased margin of safety. The combination  
of a compound of the present invention with such  
25 additional therapeutic agents is preferably a synergistic  
combination. Synergy, as described for example by Chou  
and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* 22:27-55 (1984), occurs  
when the therapeutic effect of the compound and agent  
when administered in combination is greater than the  
30 additive effect of the either the compound or agent when  
administered alone. In general, a synergistic effect is  
most clearly demonstrated at levels that are  
(therapeutically) sub-optimal for either the compound of  
the present invention or a known anti-proliferative agent  
35 alone, but which are highly efficacious in combination.  
Synergy can be in terms of improved inhibitory response  
without substantial increases in toxicity over individual

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 treatments alone, or some other beneficial effect of the combination compared with the individual components.

The compounds of the invention, their methods or preparation and their biological activity will appear more clearly from the examination of the following  
10 examples which are presented as an illustration only and are not to be considered as limiting the invention in its scope.

Procedures for evaluating the biological activity of compounds or compositions according to the invention are carried out as described herein or by the application or  
15 adaptation of known procedures, by which is meant procedures used heretofore or as described in the literature.

20

UTILITYInhibition of Kinase/Cyclin Complex Enzymatic Activity

Several of the compounds disclosed in this invention were assayed for their inhibitory activity against  
25 cdk4/D1 and cdk2/E kinase complexes. Briefly, the in vitro assays employ cell lysates from insect cells expressing either of the kinases and subsequently their corresponding regulatory units. The cdk2/cyclinE is purified from insect cells expressing His-tagged cdk2 and  
30 cyclin E. The cdk/cyclin lysate is combined in a microtitre-type plate along with a kinase compatible buffer, <sup>32</sup>P-labeled ATP at a concentration of 50 mM, a GST-Rb fusion protein and the test compound at varying concentrations. The kinase reaction is allowed to  
35 proceeded with the radiolabeled ATP, then effectively stopped by the addition of a large excess of EDTA and unlabeled ATP. The GST-Rb labeled protein is sequestered

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 on a GSH-Sepharose bead suspension, washed, resuspended  
in scintillant, and the  $^{32}\text{P}$  activity detected in a  
scintillation counter. The compound concentration which  
inhibits 50% of the kinase activity was calculated for  
each compound. A compound was considered active if its  
10  $\text{IC}_{50}$  was found to be less than 1  $\mu\text{M}$ .

Inhibition of HCT 116 Cancer Cell Proliferation

To test the cellular activity of several compounds  
disclosed in this invention, we examined the effect of  
15 these compounds on cultured HCT116 cells and determined  
their effect on cell-cycle progression by the  
colorimetric cytotoxicity test using sulforhodamine B  
(Skehan et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1107-12, 1990).  
Briefly, HCT116 cells are cultured in the presence of  
20 test compounds at increasing concentrations. At selected  
time points, groups of cells are fixed with  
trichloroacetic acid and stained with sulforhodamine B  
(SRE). Unbound dye was removed by washing and protein-  
bound dye was extracted for determination of optical  
25 density. A compound was considered active if its  $\text{IC}_{50}$  was  
found to be less than 10  $\mu\text{M}$ .

WO 02/46182

PCT/US01/46904

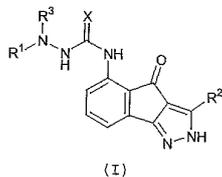
5

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound according to formula (I):

10



X is selected from O or S;

- 15 R<sup>1</sup> is selected from the groups: C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> membered carbocycle substituted with 0-5 R<sup>4</sup>, and 3-10 membered heterocycle substituted with 0-5 R<sup>5</sup>, provided that if R<sup>1</sup> is phenyl then R<sup>1</sup> is substituted with 1-5 R<sup>4</sup>;
- R<sup>2</sup> is selected from the groups: H, C<sub>1</sub>-10 alkyl
- 20 substituted with 0-3 R<sup>6</sup>, C<sub>2</sub>-10 alkenyl substituted with 0-3 R<sup>6</sup>, C<sub>2</sub>-10 alkynyl substituted with 0-3 R<sup>6</sup>, - (CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-10 membered carbocycle substituted with 0-5 R<sup>4</sup>, and 3-10 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms selected from O, N, and S and substituted
- 25 with 0-5 R<sup>5</sup>;
- R<sup>3</sup> is selected from the groups: H, C<sub>1</sub>-4 alkyl, C<sub>3</sub>-6 cycloalkyl, or C<sub>4</sub>-10 cycloalkylalkyl;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5  $R^4$  is independently selected from the groups: halo, -CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, =O, OR<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms selected from
- 10 O, N, and S;  
alternatively, when two  $R^4$ 's are present on adjacent carbon atoms they combine to form -OCH<sub>2</sub>O- or -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-;
- $R^5$  is independently selected from the groups: halo, -CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>,
- 15 NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, OR<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, CON(R<sup>9</sup>)[(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>], CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>10</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, and SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>;
- $R^6$  is independently selected from the groups: halo, -CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NR<sup>8</sup>NR<sup>8a</sup>,
- 20 NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, =O, OR<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, C<sub>3-10</sub> membered carbocycle substituted with 0-5  $R^4$ , and 5-10 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms selected from O, N, and S, substituted with 0-3  $R^7$ ;
- 25  $R^7$  is independently selected from the groups: H, halo, -CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, NR<sup>8</sup>NR<sup>8a</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, =O, R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, COR<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, NHC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, NHC(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cycloalkyl, C<sub>4-10</sub>cycloalkylalkyl, phenyl,
- 30 and benzyl;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5  $R^{7a}$  is independently selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, phenyl, and benzyl;
- alternatively,  $R^7$  and  $R^{7a}$ , together with the atoms to which they are attached, form a heterocycle having 4-8
- 10 atoms in the ring and containing an additional 0-1 N, S, or O atom and substituted with 0-3  $R^{7c}$ ;
- $R^{7b}$  is independently selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, phenyl, and benzyl;
- 15  $R^{7c}$  is independently selected from the groups: halo, -CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl,  $NR^7R^{7b}$ ,  $R^8R^{8a}N(CR^9R^{9a})_m$ , =O, OR<sup>7</sup>,  $R^8O(CR^9R^{9a})_m$ , COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>,
- 20 C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms selected from O, N, and S;
- $R^8$  is independently selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, phenyl and
- 25 benzyl;
- $R^{8a}$  is independently selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, phenyl and benzyl;
- alternatively,  $R^8$  and  $R^{8a}$ , together with the atoms to
- 30 which they are attached, form a heterocycle having 4-8 atoms in the ring and containing an additional 0-1 N, S, or O atom;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 R<sup>8b</sup> is independently selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, phenyl and benzyl;  
R<sup>9</sup> is independently selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl;
- 10 R<sup>9a</sup> is independently selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl;  
R<sup>10</sup> is independently selected from the groups: NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, C<sub>3-10</sub> membered carbocycle substituted with 0-3 R<sup>7</sup>, and 5-10 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms
- 15 selected from O, N, and S, substituted with 0-3 R<sup>7</sup>; and m is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug form thereof, an N-oxide form thereof, or a stereoisomer thereof.
- 20
2. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>1</sup> is selected from the groups: C<sub>5-6</sub> membered carbocycle substituted with 0-5 R<sup>4</sup>, and 5-6 membered heterocycle
- 25 substituted with 0-5 R<sup>5</sup>.
3. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>1</sup> is a C<sub>5-6</sub> membered carbocycle substituted with 0-5 R<sup>4</sup>, wherein the carbocycle is an aryl, cycloalkyl, or
- 30 cycloalkenyl group.
4. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>1</sup> is phenyl substituted with 0-5 R<sup>4</sup>.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

5. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

R<sup>1</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered cycloalkyl group substituted with

0-5 R<sup>4</sup>, wherein the cycloalkyl is cyclohexyl,

10 cyclopentyl.

6. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

R<sup>1</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered cycloalkenyl group substituted

15 with 0-5 R<sup>4</sup>, wherein the cycloalkenyl group is  
cyclohexenyl, cyclopentenyl.

7. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

20 R<sup>1</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> membered heterocycle substituted with 0-5

R<sup>5</sup>, wherein the heterocycle is a

heteroaryl, heterocyclenyl, or heterocyclyl group.

8. A compound according to claim 1, wherein:

25 X is O;

R<sup>1</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heteroaryl substituted with 0-5

R<sup>5</sup>, wherein the heteroaryl is pyrazinyl, thienyl,

isothiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl,

1,2,4-thiadiazolyl, pyridazinyl, quinoxalinylyl,

30 phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridine, imidazo[2,1-

b]thiazolyl, benzofurazanyl, azaindolyl, benzimidazolyl,

benzothienyl, thienopyridyl, thienopyrimidyl,

pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, benzoazaindole,

1,2,4-triazinyl, benzthiazolyl, furanyl, imidazolyl,

35 indolyl, indolizinylyl, isoxazolyl, isoquinolinylyl,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 isothiazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl or triazolyl.
- 10 9. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>1</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heteroaryl substituted with 0-5 R<sup>5</sup>, wherein the heteroaryl is pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl or thienyl.
- 15 10. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>1</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heterocyclyl substituted with 0-5 R<sup>5</sup>, wherein the heterocyclyl is tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or piperazinyl.
11. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;
- 25 R<sup>1</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heterocyclyl substituted with 0-5 R<sup>5</sup>, wherein the heterocyclyl is tetrahydropyranyl or morpholinyl.
12. A compound according to claim 1, wherein:  
30 X is O;  
R<sup>1</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heterocyclenyl group substituted with 0-5 R<sup>5</sup>, wherein the heterocyclenyl group is 1,2,3,4-tetrahydrohydroxyridine, 1,2-dihydroxyridyl, 1,4-dihydroxyridyl, 1,2,3,6-tetrahydroxyridine, 1,4,5,6-tetrahydroxyrimidine, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-
- 35

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 imidazolinylyl, 2-pyrazolinylyl, 3,4-dihydro-2H-pyran, or dihydrofuranylyl.
13. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;
- 10 R<sup>3</sup> is selected from the groups: H, C<sub>1-4</sub> alkyl.
14. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>3</sup> is methyl.
- 15
15. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>2</sup> is a C<sub>3-10</sub> membered carbocycle substituted with 0-5 R<sup>4</sup>, or a 3-10 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms selected from O, N, and S and substituted with 0-5 R<sup>5</sup>.
- 20
16. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;
- 25 R<sup>2</sup> is C<sub>5-6</sub> membered carbocycle substituted with 0-5 R<sup>4</sup>, wherein the carbocycle is an aryl, cycloalkyl, or cycloalkenyl group.
17. A compound according to claim 1, wherein:  
30 X is O;  
R<sup>2</sup> is phenyl substituted with 0-5 R<sup>4</sup>.
18. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5  $R^2$  is cycloalkyl substituted with 0-5  $R^4$ , a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>  
membered cycloalkyl group substituted with 0-5  $R^4$ ,  
wherein the cycloalkyl is cyclohexyl, cyclopentyl.
19. A compound according to claim 1, wherein:  
10 X is O;  
 $R^2$  is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered cycloalkenyl group substituted  
with 0-5  $R^4$ , wherein the cycloalkenyl group is  
cyclohexenyl, cyclopentenyl.
- 15 20. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
 $R^2$  is a C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> membered heterocycle substituted with 0-5  
 $R^5$ , wherein the heterocycle is a  
heteroaryl, heterocyclenyl, or heterocyclyl group.
- 20 21. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
 $R^2$  is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heteroaryl substituted with 0-5  
 $R^5$ , wherein the heteroaryl is pyrazinyl, thienyl,  
25 isothiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl,  
1,2,4-thiadiazolyl, pyridazinyl, quinoxalinylyl,  
phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridine, imidazo[2,1-  
b]thiazolyl, benzofurazanyl, azaindolyl, benzimidazolyl,  
benzothienyl, thienopyridyl, thienopyrimidyl,  
30 pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, benzoazaindole,  
1,2,4-triazinyl, benzthiazolyl, furanyl, imidazolyl,  
indolyl, indolizinylyl, isoxazolyl, isoquinolinyl,  
isothiazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl,  
pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinazolinyl,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 quinolinyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl or triazolyl.
22. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;
- 10 R<sup>2</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heteroaryl substituted with 0-5 R<sup>5</sup>, wherein the heteroaryl is pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl or thienyl.
23. A compound according to claim 1, wherein:  
15 X is O;  
R<sup>2</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heterocyclyl substituted with 0-5 R<sup>5</sup>, wherein the heterocyclyl is tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or piperazinyl.
- 20 24. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>2</sup> is a C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> membered heterocyclenyl group substituted with 0-5 R<sup>5</sup>, wherein the heterocyclenyl group is 1,2,3,4-tetrahydrohydroxyridine, 1,2-dihydroxyridyl,  
25 1,4-dihydroxyridyl, 1,2,3,6-tetrahydroxyridine, 1,4,5,6-tetrahydroxyrimidine, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinylyl, 2-pyrazolinyl, 3,4-dihydro-2H-pyran, or dihydrofuranylyl.
- 30 25. A compound according to claim 1, wherein:  
X is O;  
R<sup>2</sup> is phenyl substituted with 1-5 R<sup>4</sup>.
- 35 26. A compound according to claim 1, wherein:

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 X is O;

R<sup>2</sup> is phenyl substituted with 1-4 R<sup>4</sup>.

27. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

10 R<sup>2</sup> is phenyl substituted with 1-3 R<sup>4</sup>.

28. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

R<sup>2</sup> is phenyl substituted with 1-2 R<sup>4</sup>.

15

29. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

R<sup>2</sup> is phenyl substituted with R<sup>4</sup>;

20 R<sup>4</sup> is a 5-10 membered heterocycle containing from 1-4  
heteroatoms selected from O, N, and S, wherein the  
heterocycle is a heteroaryl, heterocyclyl, or  
heterocyclyl group.

30. A compound according to claim 1, wherein:

25 X is O;

R<sup>2</sup> is phenyl substituted with R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> is a 5-6 membered heteroaryl containing from 1-4  
heteroatoms selected from O, N, and S, which is  
substituted with 0-5 R<sup>5</sup>.

30

31. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

R<sup>2</sup> is phenyl substituted with R<sup>4</sup>;R<sup>4</sup> is NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

32. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

R<sup>2</sup> is phenyl substituted with R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> is NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>;

10 R<sup>7</sup> and R<sup>7a</sup>, together with the atoms to which they are attached, form a heterocycle having 4-8 atoms in the ring and containing an additional 0-1 N, S, or O atom and substituted with 0-3 R<sup>7c</sup>; and

R<sup>7c</sup> is independently selected from the groups: halo, -CN

15 , N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, =O, OR<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10  
20 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms selected from O, N, and S.

33. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

25 R<sup>2</sup> is phenyl substituted with R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> is NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>;

R<sup>7</sup> and R<sup>7a</sup>, together with the atoms to which they are attached, form a heterocycle having 6-7 atoms in the ring and containing an additional 0-1 N atoms and substituted

30 with 0-3 R<sup>7c</sup>; and

R<sup>7c</sup> is independently selected from the groups: halo, -CN

, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>,

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 =O, OR<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>,  
 NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>,  
 C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10  
 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms  
 selected from O, N, and S.

10

34. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

R<sup>2</sup> is phenyl substituted with R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> is NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>;

15 R<sup>7</sup> and R<sup>7a</sup>, together with the atoms to which they are  
 attached, form a 6-7 membered heterocyclyl group or a 6-7  
 membered heterocyclenyl group, substituted with 0-3 R<sup>7c</sup>;  
 and

R<sup>7c</sup> is independently selected from the groups: halo, -CN

20

, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub>

cycloalkylalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>,

=O, OR<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>,

NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>,

C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10

25

membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms  
 selected from O, N, and S.

35. A compound according to claim 1, wherein:

X is O;

30 R<sup>2</sup> is phenyl substituted with R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> is NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>;

R<sup>7</sup> and R<sup>7a</sup>, together with the atoms to which they are  
 attached, form a 6-7 membered heterocyclyl group

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 substituted with 0-3 R<sup>7c</sup>, wherein the heterocyclyl group is piperazinyl, or homopiperazinyl, and R<sup>7c</sup> is independently selected from the groups: halo, -CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>,  
 10 =O, OR<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms selected from O, N, and S.
- 15 36. A compound according to claim 1, wherein:  
 X is O;  
 R<sup>2</sup> is phenyl substituted with R<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> is NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>;
- 20 R<sup>7</sup> and R<sup>7a</sup>, together with the atoms to which they are attached, form a 6-7 membered heterocyclenyl group substituted with 0-3 R<sup>7c</sup>, wherein the heterocyclenyl group is ,2,3,4- tetrahydrohydroxyridine, 1,2-dihydroxyridyl, 1,4-dihydroxyridyl,  
 25 1,2,3,6-tetrahydroxyridine, or 1,4,5,6-tetrahydroxyrimidine; and  
 R<sup>7c</sup> is independently selected from the groups: halo, -CN, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, C<sub>1-4</sub> haloalkyl, NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup>R<sup>8a</sup>N(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>,  
 30 =O, OR<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>O(CR<sup>9</sup>R<sup>9a</sup>)<sub>m</sub>, COR<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(O)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NHC(S)NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)OR<sup>7b</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>7b</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)R<sup>8a</sup>, C(=NR<sup>8</sup>)NR<sup>8a</sup>R<sup>8b</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>, and 5-10

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 membered heterocycle containing from 1-4 heteroatoms  
selected from O, N, and S.

37. A compound according to claim 1, wherein:

R<sup>7c</sup> is independently selected from the groups: C<sub>1-4</sub>  
10 alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>4-10</sub> cycloalkylalkyl, NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>,  
and 5-10 membered heterocycle containing from 1-4  
heteroatoms selected from O, N, and S.

38. A compound according to claim 1, wherein the  
15 compound is selected from:

3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

20 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

25 3-(4-homopiperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

30 3-(4-(4-methylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

35 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(4-  
pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-  
one;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyrazinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyrimidinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 10 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(2-thiazolyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 15 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(3-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 20 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-pyrazinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 25 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(2-thiazolyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 30 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(3-pyridinyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 35 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyran-4-yl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 3-(4-(4-ethylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyran-4-yl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 10 3-(4-(4-isopropylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyran-4-yl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 15 3-(4-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 20 3-(4-(4-methylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 25 3-(4-(4-ethylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 30 3-(4-(4-isopropylpiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-cyclohexylamino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 35 3-(4-piperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 3-(4-homopiperazinophenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 3-(4-(4-methylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 10 3-(4-(4-ethylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 15 3-(4-(4-isopropylhomopiperazino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 20 3-(4-(4-(N,N-dimethylamino)piperidino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 25 3-(4-(4-pyrrolidinopiperidino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 3-(4-(4-piperidinopiperidino)phenyl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)-indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 30 3-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)-5-((N-methyl-N-(4-tetrahydropyranyl)amino)carbamoylamino)indeno[1,2-c]pyrazol-4-one;
- 35

or pharmaceutically acceptable salt form thereof.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5

39. A pharmaceutical composition, comprising a pharmaceutically acceptable carrier, a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof, and a cytostatic or cytotoxic agent.
40. A method of treating a cell proliferative disease associated with CDK activity in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof, wherein the proliferative diseases is selected from the group consisting of: Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases, fungal disease, cancer, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis, neurodegenerative disorders and post-surgical stenosis and restenosis.
41. A method of treating cancer associated with CDK activity in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof, wherein the cancer is selected from the group consisting of: carcinoma such as bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer, esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma; hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell-lymphoma, Hodgkin's

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma and  
Burkett's lymphoma; hematopoietic tumors of myeloid  
lineage, including acute and chronic myelogenous  
leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic  
leukemia; tumors of mesenchymal origin, including  
10 fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of the central  
and peripheral nervous system, including astrocytoma,  
neuroblastoma, glioma and schwannomas; other tumors,  
including melanoma, seminoma, teratocarcinoma,  
osteosarcoma, xenoderma pigmentosum, keratocanthoma,  
15 thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

42. A method of treating a disease associated with  
apoptosis in a patient in need thereof, comprising  
administrering to said patient a pharmaceutically  
20 effective amount of a compound according to claim 1, or a  
pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof,  
wherein the disease associated with apoptosis is selected  
from the group consisting of: cancer, viral infections,  
autoimmune diseases and neurodegenerative disorder.

25

43. A method of inhibiting tumor angiogenesis and  
metastasis in a patient in need thereof, comprising  
administrering to said patient a pharmaceutically  
effective amount of a compound according to claim 1, or a  
30 pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof.

44. A method of modulating the level of cellular RNA and  
DNA synthesis in a patient in need thereof, comprising  
administering to said patient a CDK inhibitory effective  
35 amount of a compound according to claim 1, or a  
pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 45. A method of treating viral infections in a patient in  
need thereof, comprising administering to said patient a  
CDK inhibitory effective amount of a compound according  
to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or  
prodrug form thereof, wherein the viral infections is  
10 selected from the group consisting of HIV, human papilloma  
virus, herpesvirus, poxvirus, Epstein-Barr virus, Sindbis  
virus and adenovirus.

46. A method of chemopreventing cancer in a patient,  
15 comprising administering to said patient in need thereof,  
a CDK inhibitory effective amount of a compound according  
to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or  
prodrug form thereof.

20 47. A method of inhibiting CDK activity comprising  
combining an effective amount of a compound according to  
claim 1, with a composition containing CDK.

48. A method of treating cancer associated with CDK  
25 activity in a patient in need thereof, comprising  
administering to said patient a pharmaceutically  
effective amount of a compound according to claim 1, or a  
pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof,  
in combination (administered together or sequentially)  
30 with known anti-cancer treatments such as radiation  
therapy or with cytostatic or cytotoxic agents, wherein  
such agents are selected from the group consisting of:  
DNA interactive agents, such as cisplatin or doxorubicin;  
topoisomerase II inhibitors, such as etoposide;  
35 topoisomerase I inhibitors such as CPT-11 or topotecan;  
tubulin interacting agents, such as paclitaxel, docetaxel  
or the epothilones; hormonal agents, such as tamoxifen;

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 thymidilate synthase inhibitors, such as 5-fluorouracil;  
and anti-metabolites, such as methoxtrexate.
49. A method treating cell proliferative diseases  
associated with CDK activity in a patient in need  
10 thereof, comprising administrering to said patient a  
pharmaceutically effective amount of a compound according  
to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or  
prodrug form thereof, in combination (administered  
together or sequentially) with known anti-proliferating  
15 agents selected from the group consisting of:  
altretamine, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide,  
ifosfamide, mechlorethamine, melphalan, thiotepa,  
cladribine, fluorouracil, floxuridine, gemcitabine,  
thioguanine, pentostatin, methotrexate, 6-mercaptopurine,  
20 cytarabine, carmustine, lomustine, streptozotocin,  
carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, iproplatin,  
tetraplatin, lobaplatin, JM216, JM335, fludarabine,  
aminoglutethimide, flutamide, goserelin, leuprolide,  
megestrol acetate, cyproterone acetate, tamoxifen,  
25 anastrozole, bicalutamide, dexamethasone,  
diethylstilbestrol, prednisone, bleomycin, dactinomycin,  
daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, mitoxantrone,  
losoxantrone, mitomycin-c, plicamycin, paclitaxel,  
docetaxel, CPT-11, epothilones, topotecan, irinotecan,  
30 9-amino camptothecan, 9-nitro camptothecan, GS-211,  
etoposide, teniposide, vinblastine, vincristine,  
vinorelbine, procarbazine, asparaginase, pegaspargase,  
methoxtrexate, octreotide, estramustine, and hydroxyurea.
- 35 50. A method of inhibiting CDK1 activity, comprising  
adminisitering to a patient in need thereof an effective  
CDK1 inhibitory amount of a compound according to claim

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof.

51. A method of inhibiting CDK2 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
10 CDK2 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof.

52. A method of inhibiting CDK3 activity, comprising  
15 administering to a patient in need thereof an effective  
CDK3 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof.

20 53. A method of inhibiting CDK4 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK4 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof.

25 54. A method of inhibiting CDK5 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK5 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
30 thereof.

55. A method of inhibiting CDK6 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK6 inhibitory amount of a compound according to claim  
35 1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form thereof.

WO 02/46182

PCT/US01/46904

- 5 56. A method of inhibiting CDK7 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK7 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.
- 10
57. A method of inhibiting CDK8 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof, an effective  
CDK8 inhibitory amount of a compound according to claim  
1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
15 thereof.
58. A method of inhibiting CDK9 activity, comprising  
administering to a patient in need thereof an effective  
CDK9 inhibitory amount of a compound according to claim  
20 1, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug form  
thereof.
59. A pharmaceutical kit for treating a cell  
proliferative disease associated with CDK activity, said  
25 kit comprising a plurality of separate containers,  
wherein at least one of said containers contains a  
compound according to claim 1, or a pharmaceutically  
acceptable salt or prodrug form thereof, and at least  
another of said containers contains one or more compounds  
30 selected from the group consisting of cytostatic or  
cytotoxic agents, such as for example, but not limited  
to, DNA interactive agents, such as carboplatin,  
cisplatin or doxorubicin; topoisomerase II inhibitors,  
such as etoposide; topoisomerase I inhibitors such as  
35 CPT-11 or topotecan; tubulin interacting agents, such as  
paclitaxel, taxane, docetaxel or the epothilones;  
hormonal agents, such as tamoxifen; thymidilate synthase

WO 02/46182

PCT/US01/46904

5 inhibitors, such as 5-fluorouracil; and anti-metabolites, such as methotrexate, and said containers optionally contain a pharmaceutical carrier, which kit may be effectively utilized for carrying out combination therapies according to the invention.

10

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/46904
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D401/12 A61K31/496 A61P35/00 C07D403/12 C07D417/12 C07D407/12 C07D231/54 C07D407/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 54308 A (DU PONT PHARM CO) 28 October 1999 (1999-10-28) page 5 -page 8, line 29; claim 1; examples LXIV, LXVIII, CIV-CXI	1-59
A	WO 00 27822 A (BASF AG ; DOYLE KEVIN J (GB); RAFFERTY PAUL (GB); HOCKLEY MICHAEL ( ) 18 May 2000 (2000-05-18) page 8, line 21 -page 10, line 30; claim 1	1-59
A	WO 99 17769 A (BASF AG ; BARLOZZARI TERESA (US); ARNOLD LEE D (US); XU YAJUN (US)) 15 April 1999 (1999-04-15) page 7, line 19 -page 9, line 2; claim 1	1-59
<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) *C* 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. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 April 2002		Date of mailing of the international search report 24/04/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Usuelli, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No.  
PCT/US 01/46904

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9954308	A	28-10-1999	AU 3654899 A 08-11-1999
			BR 9909597 A 02-10-2001
			CA 2322204 A1 28-10-1999
			CN 1297442 T 30-05-2001
			EP 1071668 A1 31-01-2001
			WO 9954308 A1 28-10-1999
			US 2001027195 A1 04-10-2001
WO 0027822	A	18-05-2000	AU 1909100 A 29-05-2000
			BG 105481 A 31-12-2001
			BR 9915132 A 07-08-2001
			CN 1335836 T 13-02-2002
			EP 1127051 A2 29-08-2001
			NO 20012219 A 13-06-2001
			WO 0027822 A2 18-05-2000
WO 9917769	A	15-04-1999	AU 9691198 A 27-04-1999
			CA 2304565 A1 15-04-1999
			CN 1278725 T 03-01-2001
			EP 1023063 A1 02-08-2000
			JP 2001518501 T 16-10-2001
			WO 9917769 A1 15-04-1999

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/444	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/513	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/551	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/7048	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 5/00	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/14	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/20	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/22	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 37/04	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 401/12	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/14	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 405/14	
	C 0 7 D 417/12	
	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 100074228

弁理士 今城 俊夫  
(74)代理人 100084009

弁理士 小川 信夫  
(74)代理人 100082821

弁理士 村社 厚夫  
(74)代理人 100086771

弁理士 西島 孝喜  
(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(72)発明者 カリーニ デイヴィット ジェイ

アメリカ合衆国 デラウェア州 19803 ウィルミントン ジュリアン ロード 1921

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB06 BB09 CC22 CC29 CC34 CC36 CC62 CC78

DD10 DD12 DD22 EE01

4C084 AA17 NA05 ZB262

4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC43 BC50 BC54 BC82 CB09 EA10

EA11 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05

NA14 NA15 ZA15 ZA16 ZA39 ZA45 ZA59 ZA81 ZA89 ZA96

ZB08 ZB09 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC20 ZC55

4C206 AA01 AA02 FA23 JB17 KA01 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC03