Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 06-228831

54 **TÍTULO** Tienopirazoles

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** (07)495/04, A61K31/4162, 31/4188, 31/43 A61P11/06

71 **SOLICITANTE** Aventis Pharma Pharmaceutica

DOMICILIO Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos

74 **APODERADO** Luis Patiño Leyva

22 **BOGOTÁ, D C,** 7 de marzo de 2006

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06022831 00000000 Folios: 299
Fecha (MMD): 2006-03-07 17:16:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-04-2006

① **SOLICITUD DE :**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capitulo I. ☐ Capitulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **AVENTIS PHARMA PHARMACEUTICALS INC.** Dirección: 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807 Estados Unidos Nacionalidad o Domicilio: Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA Dirección Cra. 11ª No. 94-76 – Of. 308 Teléfono: 6161948 Fax: 6163976 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☒ Cual _____ Número 2.930.616 TP 2698
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: JURCAK John Gerard Dirección: 2431 13th Street, Nacionalidad o Domicilio: Bethlehem, PA 18020, Estados Unidos	

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/023814 Fecha Julio 23 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/026175 A1 Fecha Marzo 24 de 2005

⑥ **Titulo (54)** TIENOPIRAZOLES

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 495/04, A61K31/4162, 31/4188, 31/437, A61P11/06 A61K31/381,

⑧ **PRIORIDAD:**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Septiembre 8, 2003	60/501,159

⑨ **Comprobante de pago** 06-18640 **Fecha** MARZO 7 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

Nombre	Dirección	Domicilio
BARRAGUE Matthieu	652 First Street, Apartment 4B,	Hoboken, NJ 07030 Estados Unidos
GILLESPY Timothy Alan	42 Foxhill Lane,	Hillsborough, NJ 08844 Estados Unidos
EDWARDS Michael Louis	31 Rolling Hill Drive,	Morristown, NJ 07960 Estados Unidos
MUSICK Kwon Yon	13 Hidden Pond Road,	Raritan, NJ 08869 Estados Unidos
WEINTRAUB Philip Marvin	33 Casale Drive South,	Warren, NJ 07059 Estados Unidos
DU Yan	23 Sterling Drive,	Bridgewater, NJ 08807 Estados Unidos
DHARANIPRAGADA Ramalinga M.	805 Taggert Drive,	Belle Mead, NJ 08502 Estados Unidos
PARKAR Ashfaq Ahmed	141 Dunellen Avenue,	Piscataway, NJ 08854 Estados Unidos

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia dela solicitud de patente internacional.

Copia formulario PCT/IB/38 correspondiente a la notificación informando al solicitante de la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas.

Dos copias del formulario PCT/IB306 correspondientes a la notificación de un cambio.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia forma PCT/ISA/237 correspondiente a la opinión escrita de la autorización de la búsqueda internacional.

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
R. PETER WIDIN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
COUNTY CLERK

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
COUNTY OF SOMERSET

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

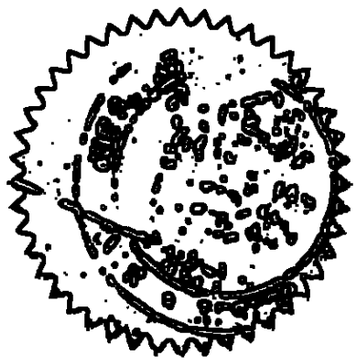
6. THE 9TH DAY OF APRIL 2002

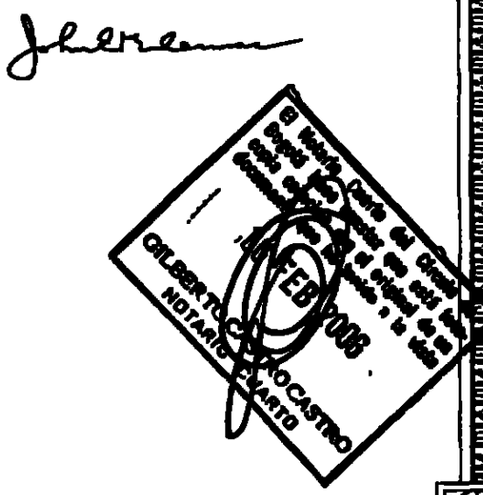
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A149012

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





5

G.HOLLMANN RESTREPO ABOGADOS LTDA

The undersigned , acting on behalf of and representing of AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., domiciled in 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, USA, hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogotá D.C, Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in East Millstone, NJ on this 1st day of March of 2002.

ROSS J. OEHLER
ASSISTANT SECRETARY

G. HOLLMANN RESTREPO ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., con domicilio en 300 Sommerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América, nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C, República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de .



NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

On this **1st** day of **March, 2002**, personally appeared before me, **Ross J. Oehler, Assistant Secretary**, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, **Power of Attorney**, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated **November 29, 2000**, is based on a **Resolution of the Board of Directors of said Corporation**, which I have seen, appointing the said individual Attorney-in-fact with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation.

SEAL

Nancy J Ingram
Notary Public

Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 2, 2004

Notary Signature
Print or Type Name
of Notary Expiration

STATE OF NEW JERSEY
COUNTY OF SOMERSET. } ss.:

I, PETER R. WIDIN, Clerk of the County of Somerset and also Deputy Clerk of the Superior Court in and for said County, the same being a Court of Record, Do Hereby Certify, that Nancy J Ingram

whose name is subscribed to the certificate of acknowledgement, proof or affidavit of the annexed instrument, was at the time of taking such aknowledgement, proof or affidavit, a NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

in and for said State, duly appointed, qualified, commissioned and sworn and authorized by law to take affidavits, acknowledgements or proofs of deeds or conveyances for lands, tenements or hereditaments and other instruments in writing in said State of New Jersey. And I further Certify, that I am well acquainted with the handwriting of said official and verily believe the signature to the said certificate of acknowledgement, proof or affidavit is genuine.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County on

APR - 5 2002 **R. PETER WIDIN** ..... **Clerk.**
by Deborah K. Anderson **Special Deputy Clerk.**

El Notario Público Cuarto del Circuito de [illegible] certifica que esta fotocopia es copia fiel del original que se le presentó a la vista

FEB 2006

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES de las certificaciones y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía AVENTIS PHARMACEUTICALS INC domiciliada en Bridgewater, New Jersey, E.U.A., otorga a Gustavo Hollmann Restrepo y/o Luis Patiño Leyva.

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE NEW JERSEY
CONDADO DE SOMERSET

El día 1° de Marzo del año 2002 ante la suscrita Notaria compareció personalmente Ross J. Oehler, Secretario Suplente, quien yo sé o quien comprobó ante mi que es la persona mencionada en el adjunto poder y quien lo ejecutó, y él reconoció haber ejecutado dicho instrumento como un acto libre y voluntario destinado para los usos y propósitos allí expresados en virtud a la autoridad que le concede la mencionada sociedad, la cual está incorporada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Certifico además que dicha autoridad, fechada el 29 de Noviembre del 2000, se basa en una resolución de la Junta de Directores de la mencionada sociedad, documento que yo he tenido a la vista, nombrando a la mencionada persona apoderado con todo poder para firmar el instrumento adjunto en nombre de dicha sociedad, y que los propósitos para los cuales se otorga dicho instrumento se encuentran dentro del alcance de los objetivos o actividades de la mencionada corporación.

Nancy J. Ingram
Notaria Pública del Estado de New Jersey
Mi comisión expira Agosto 2 del 2004
(Firma y Sello Oficial)



ESTADO DE NEW JERSEY, CONDADO DE SOMERSET

Yo, Peter S. Widin, Secretario del Condado de Somerset y Secretario Suplente de la Corte Superior de dicho Condado, la cual es una Corte de Registro, certifico que Nancy J. Ingram, cuyo nombre aparece suscrito al certificado de reconocimiento, prueba o declaración del instrumento adjunto, era en el momento de tomar tal reconocimiento, prueba o declaración Notaria Pública en y para el Estado de New Jersey, debidamente nombrada, calificada, comisionada y juramentada y autorizada por la ley para tomar declaraciones, reconocimientos o pruebas de escrituras o traspasos de tierras, tenencias o herencias y otros instrumentos escritos en el mencionado Estado. Y certifico además que conozco bien la firma de dicha funcionaria y estoy convencido de que la firma que aparece en el mencionado certificado de reconocimiento, prueba o declaración es genuina.

En testimonio de lo cual coloco mi firma y el sello del Condado el día de hoy 5 de Abril del 2002.

R. Peter Widin, Secretario

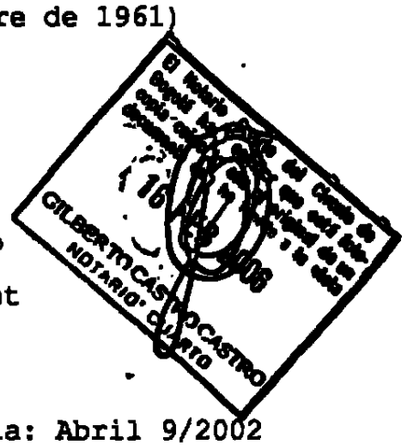
Deborah L. Anderson, Secretaria Especial Suplente

(Firma y Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. Ha sido firmado por: R. Peter Widin
3. En su calidad de: Secretario del Condado
4. Y lleva el sello: del Condado de Somerset



Confirmado

5. En: Trenton, New Jersey 6. El día: Abril 9/2002
7. Por: John E. McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A149012
9. Sello: Secretaria de Estado de New Jersey
10. Firma: (ilegible)

M. Méndez S.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

223893

COYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

CON SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 APR 22 P 12:19

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 March 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/026175 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 495/04

(21) International Application Number: PCT/US2004/023814

(22) International Filing Date: 23 July 2004 (23.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/501,159 8 September 2003 (08.09.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807 (US).

(72) Inventors; and

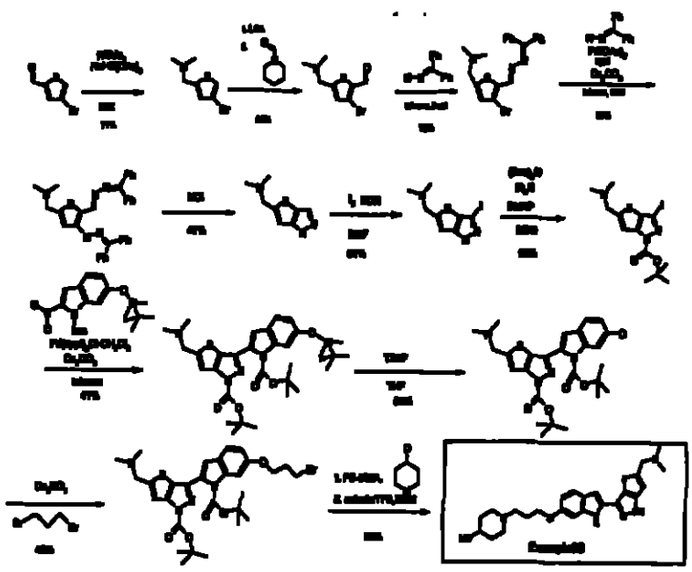
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): JURCAK, John, Gerard [US/US]; 2431 13th Street, Bethlehem, PA 18020 (US). BARRAGUE, Matthieu [FR/US]; 652 First Street, Apartment 4B, Hoboken, NJ 07030 (US). GILLESPY, Timothy, Alan [US/US]; 42 Foxhill Lane, Hillsborough, NJ 08844 (US). EDWARDS, Michael, Louis [US/US]; 31 Rolling Hill Drive, Morristown, NJ 07960 (US). MUSICK, Kwon, Yon [US/US]; 13 Hidden Pond Road, Raritan, NJ 08869 (US). WEINTRAUB, Philip, Marvin [US/US]; 33 Casale Drive South, Warren, NJ 07059 (US). DU, Yan [CN/US]; 23 Sterling Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). DHARANIPRAGADA, Rammohan, M. [US/US]; 805 Taggart Drive, Belle Mead, NJ 08502 (US). PARIKAR, Ashfaq, Ahmed [GB/US]; 141 Dunellen Avenue, Piscataway, NJ 08854 (US).

(74) Agents: WANG, George, G. et al.; AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

[Continued on next page]

(54) Title: THIENOPYRAZOLES



(57) Abstract: Thienopyrazoles, their preparation, pharmaceutical compositions comprising these compounds, and their pharmaceutical uses in the treatment of disease states capable of being modulated by the inhibition of the protein kinases, in particular interleukin-2 inducible tyrosine kinase (ITK).

WO 2005/026175 A1

PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published

— *with international search report*

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.

THIENOPYRAZOLES

Field of the Invention

This invention is directed to thienopyrazoles of Formula I, their preparation, pharmaceutical compositions comprising these compounds, and their pharmaceutical use in the treatment of disease states capable of being modulated by the inhibition of the protein kinases, in particular interleukin-2 inducible tyrosine kinase (ITK).

Background of the Invention

Protein kinases are a family of enzymes that participate in the signalling events which control the activation, growth and differentiation of cells in response to extracellular mediators and to changes in the environment. In general, these kinases fall into several groups; those which preferentially catalyse the phosphorylation of hydroxy groups of serine and/or threonine residues and those which preferentially catalyse the phosphorylation of hydroxy groups of tyrosine residues [S.K.Hanks and T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pages 576-596]. Such phosphorylations may greatly modify the function of the proteins; thus, protein kinases play an important role in regulating a wide variety of cell processes including, especially, metabolism, cell proliferation, cell differentiation or cell survival.

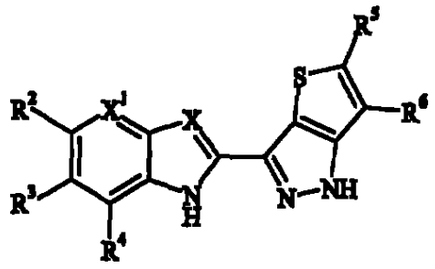
Inappropriately high protein kinase activity has been implicated in many diseases resulting from abnormal cellular function. This might arise either directly or indirectly, for example by failure of the proper control mechanisms for the kinase, related for example to mutation, over-expression or inappropriate activation of the enzyme; or by over- or underproduction of cytokines or growth factors also participating in the transduction of signals upstream or downstream of the kinase. In all of these instances, selective inhibition of the action of the kinase might be expected to have a beneficial effect.

ITK, is a T cell specific tyrosine kinase of the Tec family that is required for normal Th2 function. Asthma is a disease characterised by increased Th2 cytokine production including IL-4. An inhibitor of ITK should therefore have an impact on disease progression in asthma through inhibition of Th2 cytokine production.

We have now found a novel group of thienopyrazoles, which have valuable pharmaceutical properties, in particular, the ability to inhibit protein kinases, more particularly, the ability to inhibit the protein kinase ITK.

Summary of the Invention

Thus, in one aspect, the invention is directed to compounds of Formula I,



Formula I

wherein:

X is N, or C-R^7;

X^1 is N, or C-R^1;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are independently hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted acylamino, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkoxyalkyl, $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$-, $(Y^1)(Y^2)N$-, optionally substituted alkoxycarbonyl, optionally substituted alkylsulfinyl, optionally substituted alkylsulfonyl, optionally substituted alkylsulfonylcarbamoyl, optionally substituted alkylthio, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aroyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aroylamino, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted arylalkyloxyalkyl, optionally substituted arylalkyloxycarbonyl, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted arylalkylthio, optionally substituted aryloxy, optionally substituted aryloxycarbonyl, optionally substituted arylsulfinyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted arylsulfonylcarbamoyl, optionally substituted arylthio, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted

cycloalkoxyalkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkylalkyl, optionally substituted cycloalkyloxy, optionally substituted heteroaroyl, optionally substituted heteroaroylamino, optionally substituted heteroarylalkyl, optionally substituted heteroarylalkoxy, optionally substituted heteroarylalkyloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted heteroarylsulfonylcarbamoyl, optionally substituted heterocycloalkylalkyl, optionally substituted heterocycloalkyloxy, optionally substituted heterocycloalkyloxyalkyl, halo, hydroxy, trifluoromethyl, nitro, optionally substituted hydroxyalkyl, carboxy, or cyano;

R^5 and R^6, together with the two double-bonded carbons to which they are attached, may also form an optionally substituted benzene ring;

R^7 is hydrogen, halo or optionally substituted alkyl; and

Y^1 and Y^2 are independently hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, or Y^1 and Y^2, together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted heteroaryl group, or an optionally substituted heterocycloalkyl group; or

a prodrug, acid bioisostere, pharmaceutically acceptable salt or solvate of such compound; or a prodrug, or acid bioisostere of such salt or solvate.

Preferred compounds of the present invention are those of Formula I wherein X is N.

Further preferred compounds of the present invention are those of Formula I wherein X is C-R^7, particularly C-H or C-halo.

Compounds of Formula I wherein X^1 is N are also preferred.

Compounds of Formula I wherein X^1 is C-R^1, particularly C-H, are also preferred.

Compounds of Formula I wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen, and the other is hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted alkoxycarbonyl, optionally substituted alkyl, halo or $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- are also preferred.

Compounds of Formula I wherein R^4 is hydrogen are also preferred.

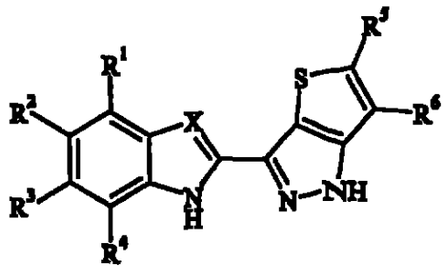
Compounds of Formula I wherein R^5 is hydrogen, optionally substituted alkoxycarbonyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, carboxy, or $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- are also preferred.

Compounds of Formula I wherein R^6 is hydrogen are also preferred.

Compounds of Formula I wherein R^5 and R^6, together with the two double-bonded carbons to which they are attached, form an optionally substituted benzene ring, are also preferred.

It is to be understood that this invention covers all appropriate combinations of the particular and preferred groupings referred to herein.

A particular group of compounds of the invention are compounds of Formula (Ia)



Formula (Ia)

wherein X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as hereinbefore defined, or a prodrug, acid bioisostere, pharmaceutically acceptable salt or solvate of such compound; or a prodrug, or acid bioisostere of such salt or solvate.

Compounds of Formula (Ia) in which X represents:

(i) N;

(ii) C-Br;

(iii) C-H;

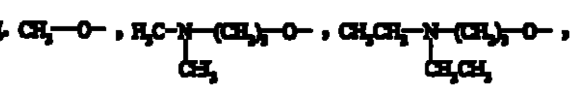
are preferred.

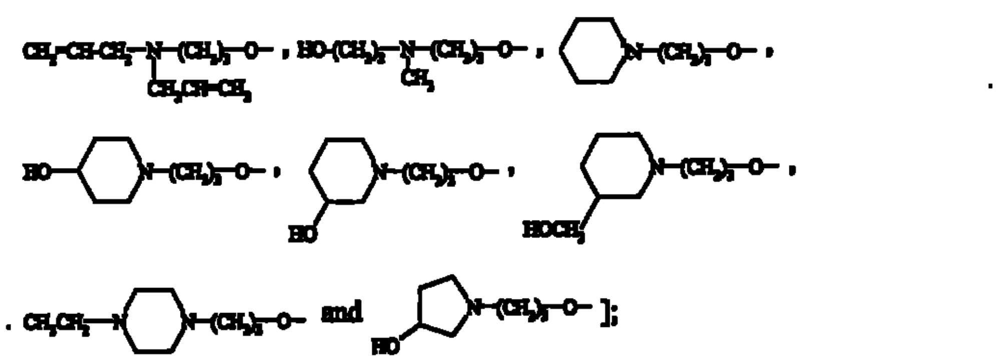
Compounds of Formula I(a) wherein R^1 represents hydrogen are preferred.

Compounds of Formula I(a) wherein one of R^2 and R^3 represents H and the other represents:

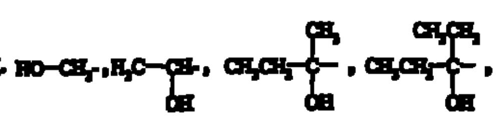
(i) hydrogen

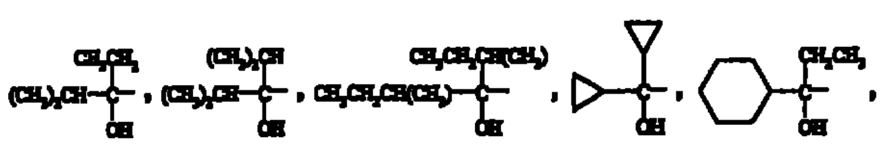
(ii) optionally substituted acyl [e.g. $CH_3-C(=O)-$ and $CH_3CH_2-C(=O)-$];

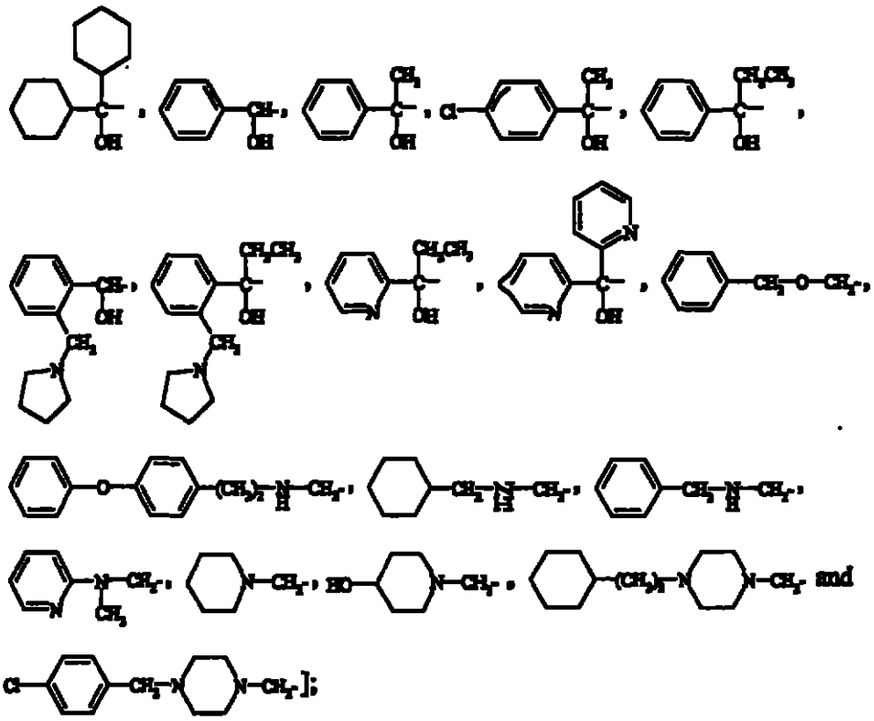
(iii) optionally substituted alkoxy [e.g. 



(iv) optionally substituted alkoxycarbonyl [e.g. $CH_3O-C(=O)-$]; or

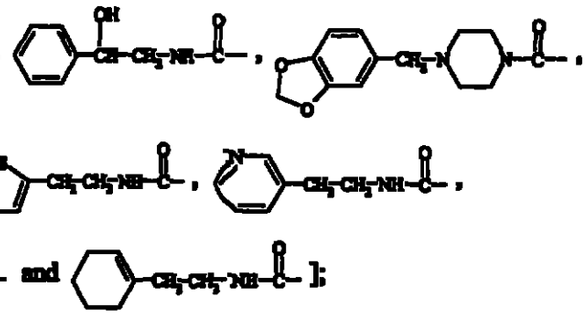
(v) optionally substituted alkyl [e.g. 





(vi) halo [e.g. bromo]; or

(vii) $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- [e.g.



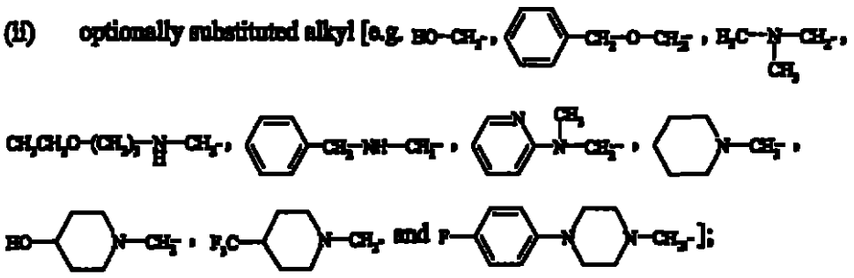
are preferred.

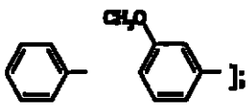
Compounds of Formula I(a) wherein R^4 is hydrogen are preferred.

Compounds of Formula I(a) wherein R^5 represents:

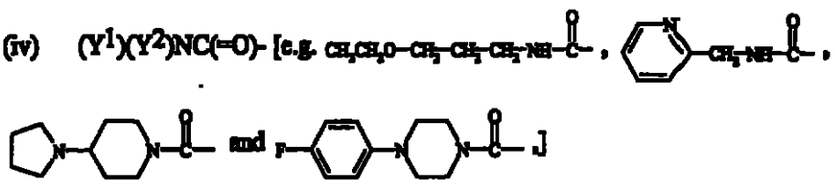
(i) hydrogen;

(ii) optionally substituted alkoxycarbonyl [e.g. $CH_3O-C(=O)-$];

(ii) optionally substituted alkyl [e.g. ];

(iii) optionally substituted aryl [e.g. ];

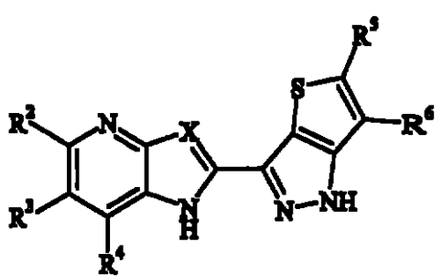
(iv) carboxy; or

(iv) $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- [e.g. ];

are preferred.

Compounds of Formula I(a) wherein R^6 is hydrogen are preferred.

Another particular group of compounds of the invention are compounds of formula (Ib)

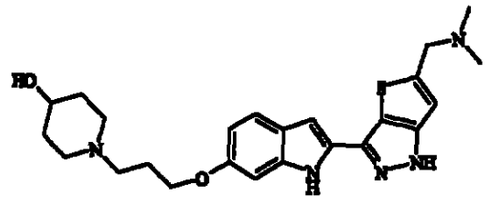


(Ib)

wherein R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as hereinbefore defined.

Nomenclature:

The compounds of Formula I and the intermediates and starting materials used in their preparation are named in accordance with IUPAC rules of nomenclature in which the characteristic groups have decreasing priority for citation as the principle group as follows: acids, esters, amides, etc. Alternatively, the compounds are named by AutoNom 4.0 (Beilstein Information Systems, Inc.). For example, a compound of Formula I in which X^1 is C-H, X is C-H, R^2 is hydrogen, R^3 is 3-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-propyloxy (), R^4 is hydrogen, R^5 is dimethylaminomethyl () and R^6 is hydrogen; that is, a compound having the following structure:



is named 1-{3-[2-(5-dimethylaminoethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1h-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol.

Particular embodiments of the present invention include the following compounds of Formula I:

2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole, Example 1;

6-methoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole, Example 2;

3-(6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole, Example 3;

6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole, Example 4;

5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2c]pyrazol-3-yl)-indole, Example 5;

1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl} -piperidin-4-ol, Example 6;

6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H--indole, Example 7;

1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl} -piperidin-3-ol, Example 8;

(1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl }-piperidin-3-yl)-methanol, Example 9;

6-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole, Example 10;

dimethyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine, , Example 11;

diethyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine, Example 12;

diallyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine, Example 13;

1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-pyrrolidin-3-ol, Example 14;

2-(methyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amino)-ethanol, Example 15;

1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol, Example 16;

1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol, Example 17;

(1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-3-yl)-methanol, Example 18;

1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-pyrrolidin-3-ol, Example 19;

3-(5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-benzo[4,5']theino[3,2-c]pyrazole, Example 20;

2-{1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-carboxylic acid(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide, Example 21;

1-{3-[2-(5-dimethylaminoethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1h-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol, Example 22;

2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-dimethylaminomethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-dimethylaminomethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol, Example 23;

phenyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol, Example 24;

phenyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanone, Example 25;
1-phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol, Example 26;
(S)-1-phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol, Example 27;
1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-one, Example 28;
1-cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol, Example 29;
1-cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol, enantiomer 1, Example 30;
1-pyridin-2-yl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol, Example 31;
2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol, Example 32;
(R)-2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol, Example 33A;
(S)-2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol, Example 33B;
1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol, Example 34;
3-(5-acetyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl)-thieno[3,2-c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 5-methyl ester, Example 35;
3-(5-acetyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester, Example 36;
3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid, Example 37;
[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl]-methanone, Example 38;
3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (3-ethoxy-propyl)-amide, Example 39;
3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester, Example 40;
3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide, Example 41;
5-bromo-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole, Example 42;
2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester, Example 43;
dicyclopropyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanol, Example 44;
(4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone, Example 45;

[4-(2-cyclohexyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone, Example 46;

2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-amide, Example 47;

2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-ethyl)-amide, Example 48;

2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide, Example 49;

(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone, Example 50;

2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-pyridin-3-yl-ethyl)-amide, Example 51;

cyclohexylmethyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amine, Example 52;

5-[4-(4-Chloro-benzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H--indole, Example 53;

[2-(4-phenoxy-phenyl)-ethyl]-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amine, Example 54;

3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole, Example 55;

1-{3-[2-(5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol, Example 56;

1-{3-[2-(5-Phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol, Example 57;

2-(5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indole, Example 58;

1-(3-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yloxy}-propyl)-piperidin-4-ol, Example 59;

5-methoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine, Example 60;

3-bromo-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole, Example 61;

{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl}-methanol, Example 62;

1-{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-piperidin-4-ol, Example 63;

2-{5-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}-6-(3 -piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indole, Example 64;

methyl-{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-pyridin-2-yl-amine, Example 65;

benzyl-{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-amine, Example 66;

6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-[5-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indole, Example 67;

[2-(5-piperidin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol, Example 68;

1-{3-[2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol, Example 69;

3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 70;

3-[2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 71;

[2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-di-pyridin-2-yl-methanol, Example 72;

1-{3-[6-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-piperidin-4-ol, Example 73;

3-[2-(5-dimethylaminomethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 74;

3-(2-{5-[4-(pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}-1H-indol-6-yl)-pentan-3-ol, Example 75;

3-[2-(5-piperazin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 76;

3-[2-(5-piperazin-1-yl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 77;

3-{2-[5-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yl}-pentan-3-ol, Example 78;

3-[2-(5-pyridin-4-yl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 79;

bis-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanol, Example 80;

3-[2-(5-difluoromethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 81;

4-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-piperidin-4-ol, Example 82;

6-(4-fluoro-piperidin-4-yl)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole, Example 83;

2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-butan-2-ol, Example 84;

1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-ethanone, Example 85;

3-[3-piperidin-4-yl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 86;

3-[3-pyridin-4-yl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 87;

3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 88;

3-[3-morpholin-4-ylmethyl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 89;

4-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-tetrahydro-pyran-4-ol, Example 90;

3-{2-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yl}-pentan-3-ol, Example 91;

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-pyridin-4-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 92;

4-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-tetrahydro-pyran-4-ol, Example 93;

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-piperazin-1-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 94;

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 95;

2-{3-[6-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl}-tetrahydro-furan-3-carbonitrile, Example 96;

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-methyl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 97; and

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, Example 98;

and prodrugs, acid bioisosteres, pharmaceutically acceptable salts or solvates of such compounds or prodrugs, and acid bioisosteres of such salts or solvates. The properties of these particular compounds are summarized in Table 1 below.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 is chemical synthetic scheme depicting the process of making a compound of the present invention.

Detailed Description of the Preferred Embodiments

In the present specification, the term "*compounds of the invention*", and *equivalent* expressions, are meant to embrace compounds of Formulas I as hereinbefore described, 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, 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.

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

"Patient" includes both human and other mammals.

"Pharmaceutically effective amount" is meant to describe an amount of compound, composition, medicament or other active ingredient effective in producing the desired therapeutic effect.

"Acid bioisostere" means a group which has chemical and physical similarities producing broadly similar biological properties to a carboxy group (see Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, page 283 "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, pages 576-579 "Application Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, pages 34-38 "Bioisosteric Replacement And

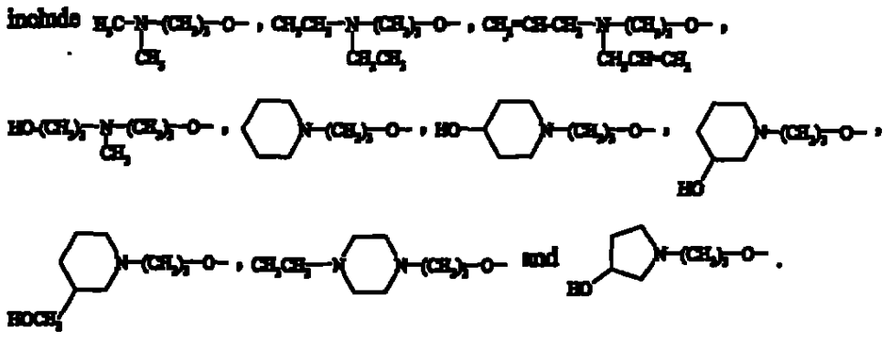
Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, pages 105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design:ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"). Examples of suitable acid bioisosteres include: -C(=O)-NHOH, -C(=O)-CH_2OH, -C(=O)-CH_2SH, -C(=O)-NH-CN, sulfo, phosphono, alkylsulfonylcarbamoyl, tetrazolyl, arylsulfonylcarbamoyl, heteroarylsulfonylcarbamoyl, N-methoxycarbamoyl, 3-hydroxy-3-cyclobutene-1,2-dione, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinyl or heterocyclic phenols such as 3-hydroxylisoxazolyl and 3-hydoxy-1-methylpyrazolyl.

"Acyl" means an H-CO- or alkyl-CO- group in which the alkyl group is as described herein. Exemplary acyl groups include $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ and $CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$. "Optionally substituted acyl" means an acyl group which may be substituted on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents. Exemplary substituted acyl groups include $CF_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$.

"Acylamino" is an acyl-NH- group wherein acyl is as defined herein. "Optionally substituted acylamino" means an acylamino group which may be substituted on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing one or more carbon-carbon double bonds and which may be straight or branched having about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkenyl groups have 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 4 carbon atoms in the chain. "Branched", as used herein and throughout the text, means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear chain; here a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means about 2 to about 4 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Exemplary alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, i-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, heptenyl, octenyl, cyclohexylbutenyl and decenyl. "Optionally substituted alkenyl" means an alkenyl group which may be substituted by one or more alkyl group substituents.

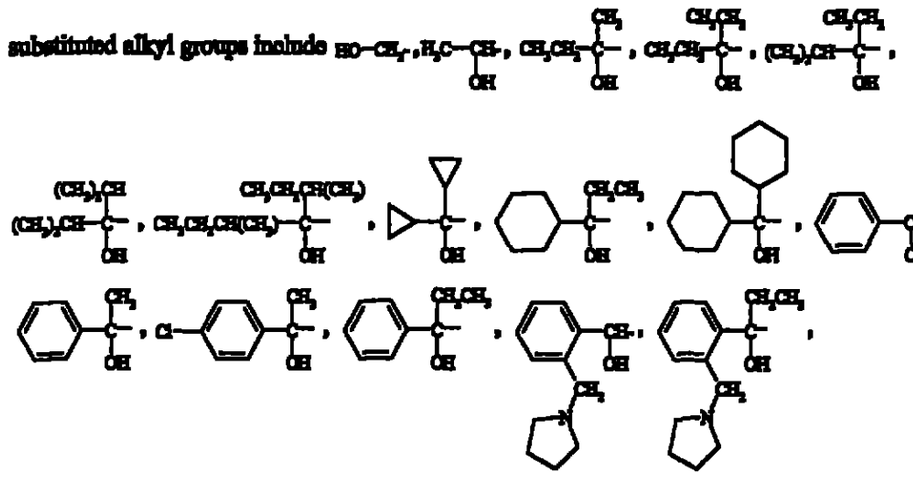
"Alkoxy" means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as described herein. Exemplary alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy and

heptoxy. "Optionally substituted alkoxy" means an alkoxy group which may be substituted on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents. Exemplary substituted alkoxy groups include 

"Alkoxyalkyl" means an alkyl-O-alkyl- group in which the alkyl group is as described herein. Exemplary alkoxymethyl groups include methoxymethyl and ethoxymethyl. "Optionally substituted alkoxyalkyl" means an alkoxyalkyl which may be substituted on the alkyl portions by one or more alkyl group substituents.

"Alkoxycarbonyl" means an alkyl-O-CO- group in which the alkyl group is as described herein. Exemplary alkoxycarbonyl groups include methoxy- and ethoxycarbonyl. "Optionally substituted alkoxycarbonyl" means an alkoxycarbonyl which may be substituted on the alkyl portions by one or more alkyl group substituents.

"Alkyl" means, unless otherwise specified, an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched having about 1 to about 15 carbon atoms in the chain. Particular alkyl groups have from 1 to about 6 carbon atoms. Exemplary alkyl groups include C_{1-6}alkyl groups such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl and t-butyl. "Optionally substituted alkyl" means an alkyl group which may be substituted by one or more alkyl group substituents, where "alkyl group substituent" includes, for example, acyl, acylamino, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylenedioxy, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, optionally substituted aroyl, optionally substituted aroylamino, optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkyloxy, optionally substituted arylalkyloxycarbonyl, optionally substituted arylalkylthio, optionally substituted aryloxy, optionally substituted aryloxycarbonyl, optionally substituted arylsulfinyl, optionally

substituted arylsulfonyl, optionally substituted aryithio, carboxy, cyano, cycloalkenyl, halo, optionally substituted heteroaroyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroarylalkyl, optionally substituted heteroarylalkyloxy, optionally substituted heteroaroylamino, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocycloalkyl, hydroxy, nitro, oxo, trifluoromethyl, Y^7Y^8N-, Y^7Y^8NCO-, $Y^7Y^8NSO_2$-, where Y^7 and Y^8 are independently hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl. Exemplary substituted alkyl groups include 

"Alkylene" means a straight or branched bivalent hydrocarbon chain having from 1 to about 15 carbon atoms. Particular alkylene groups are the lower alkylene groups having from 1 to about 6 carbon atoms. Exemplary groups include methylene and ethylene.

"Alkylsulfinyl" means an alkyl-SO- group in which the alkyl group is as previously described. Preferred groups are those in which the alkyl group is C_{1-6}alkyl. "Optionally substituted alkylsulfinyl" means an alkylsulfinyl which may be substituted on the alkyl portion with one or more alkyl group substituents.

"Alkylsulfonyl" means an alkyl-SO_2- group in which the alkyl group is as previously described. Preferred groups are those in which the alkyl group is C_{1-6}alkyl. "Optionally substituted alkylsulfonyl" means an alkylsulfonyl which may be substituted on the alkyl portion with one or more alkyl group substituents.

"Alkylsulfonylcarbamoyl" means an alkyl-SO_2-NH-C(=O)- group in which the alkyl group is as previously described. Preferred alkylsulfonylcarbamoyl groups are those in which the alkyl group is C_{1-6}alkyl. "Optionally substituted alkylsulfonylcarbamoyl" means an alkylsulfonylcarbamoyl group which may be substituted on the alkyl portion with one or more alkyl group substituents.

"Alkylthio" means an alkyl-S- group in which the alkyl group is as previously described. Exemplary alkylthio groups include methylthio, ethylthio, isopropylthio and heptylthio. "Optionally substituted *alkylthio*" means an alkylthio group which may be substituted on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing a carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched having about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Exemplary alkynyl groups include ethynyl, propynyl, n-butynyl, 1-butynyl, 3-methylbut-2-ynyl, and n-pentynyl. "Optionally substituted alkynyl" means an alkynyl group which may be substituted with one or more alkyl group substituents.

"Aroyl" means an aryl-CO- group in which the aryl group is as described herein. Exemplary groups include benzoyl and 1- and 2-naphthoyl. "Optionally substituted aroyl"

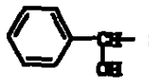
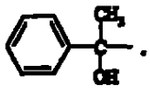
means an aroyl group, the aryl portion of which may be substituted by one or more aryl group substituents as defined herein.

"Aroylamino" is an aroyl-NH- group wherein aroyl is as previously defined. "Optionally substituted aroylamino" means an aroylamino group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents.

"Aryl" as a group or part of a group denotes: (i) a monocyclic or multicyclic aromatic carbocyclic moiety of about 6 to about 14 carbon atoms, such as phenyl or naphthyl; or (ii) partially saturated multicyclic aromatic carbocyclic moiety in which an aryl and a cycloalkyl or cycloalkenyl group are fused together to form a cyclic structure, such as a tetrahydronaphthyl, indenyl or indanyl ring. "Optionally substituted aryl" groups may be substituted with one or more aryl group substituents which may be the same or different, where "aryl group substituent" includes, for example, acyl, acylamino, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylenedioxy, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, aroyl, aroylamino, aryl, arylalkyl, arylalkyloxy, arylalkyloxycarbonyl, arylalkylthio, aryloxy, aryloxycarbonyl, arylsulfinyl, arylsulfonyl, arylthio, carboxy, cyano, halo, heteroaroyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylalkyloxy, heteroaroylamino, heteroaryloxy, heterocycloalkylalkyl, hydroxy, nitro, trifluoromethyl, Y^5Y^6N-, Y^5Y^6NCO-, $Y^5Y^6NSO_2$-, where Y^5 and Y^6 are independently hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl, or Y^5 and Y^6, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a nitrogen-containing saturated alicyclic ring containing from 3 to 7 members.

"Optionally substituted benzene ring" means a benzene ring which may be substituted by one or more aryl group substituents.

"Arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl moieties are as previously described. Preferred arylalkyl groups contain a C_{1-6}alkyl moiety. Exemplary arylalkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthylenemethyl. "Optionally substituted arylalkyl" means an arylalkyl group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents, and which may be substituted on the alkyl portion by one or more

alkyl group substituents. Exemplary substituted arylalkyl groups include  and  .

"Arylalkyloxy" means an arylalkyl-O- group in which the arylalkyl group is as previously described. Exemplary arylalkyloxy groups include benzyloxy and 1- or 2-naphthalenemethoxy. "Optionally substituted arylalkyloxy" means an arylalkyloxy group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents, and on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Arylalkyloxyalkyl" means an arylalkyl-O-alkyl- group in which the arylalkyl and alkyl groups are as previously described. Exemplary arylalkyloxyalkyl groups include benzyloxymethyl and 1- or 2-naphthalenemethoxymethyl. "Optionally substituted arylalkyloxyalkyl" means an arylalkyloxyalkyl group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents, and on the alkyl portions by one or more alkyl group substituents.

"Arylalkyloxycarbonyl" means an arylalkyl-O-CO- group in which the arylalkyl group is as previously described. An exemplary arylalkyloxycarbonyl group is benzyloxycarbonyl. "Optionally substituted arylalkyloxycarbonyl" means an arylalkyloxycarbonyl group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents, and on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Aryloxyalkyl" means an aryl-O-alkyl group. An exemplary aryloxyalkyl group is phenoxymethyl. "Optionally substituted aryloxyalkyl" is an aryloxyalkyl group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents, and on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Arylalkylthio" means an arylalkyl-S- group in which the arylalkyl group is as previously described. An exemplary arylalkylthio group is benzylthio. "Optionally substituted

arylalkylthio" is an arylalkylthio group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents, and on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Aryloxy" means an aryl-O- group in which the aryl group is as previously described. Exemplary aryloxy groups include optionally substituted phenoxy and naphthoxy. "Optionally substituted aryloxy" means an aryloxy group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents.

"Aryloxycarbonyl" means an aryl-O-CO- group in which the aryl group is as previously described. Exemplary aryloxycarbonyl groups include phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl. "Optionally substituted aryloxycarbonyl" means an aryloxycarbonyl group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents.

"Arylsulfinyl" means an aryl-SO- group in which the aryl group is as previously described. "Optionally substituted arylsulfinyl" means an arylsulfinyl group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents.

"Arylsulfonyl" means an aryl-SO_2- group in which the aryl group is as previously described. "Optionally substituted arylsulfonyl" means an arylsulfinyl group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents.

"Arylsulfonylcarbamoyl" means an aryl-SO_2-NH-C(=O)- group in which the aryl group is as previously described. "Optionally substituted arylsulfonylcarbamoyl" means an arylsulfonylcarbamoyl group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents.

"Arylthio" means an aryl-S- group in which the aryl group is as previously described. Exemplary arylthio groups include phenylthio and naphthylthio. "Optionally substituted arylthio" means an arylthio group which may be substituted on the aryl portion by one or more aryl group substituents.

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system containing at least one carbon-carbon double bond and having about 5 to about 10 carbon atoms. Exemplary monocyclic cycloalkenyl rings include cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl. Exemplary multicyclic cycloalkenyl ring include norbornenyl. "Optionally substituted cycloalkenyl" means a cycloalkenyl group which may be substituted by one or more alkyl group substituents.

"Cycloalkoxyalkyl" means a cycloalkyl-O-alkyl-group in which the cycloalkyl group is as described hereinafter. Exemplary cycloalkoxyalkyl groups include cyclopropyloxymethyl and cyclopentyloxymethyl. "Optionally substituted cycloalkoxyalkyl" means a cycloalkoxyalkyl group which may be substituted by one or more alkyl group substituents.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system of about 3 to about 10 carbon atoms. Exemplary monocyclic cycloalkyl rings include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Exemplary multicyclic cycloalkyl rings include perhydronaphthyl, adamant-(1- or 2-)yl and norbornyl and spirocyclic groups e.g. spiro[4,4]non-2yl. "Optionally substituted cycloalkyl" means a cycloalkyl group which may be substituted by alkyl or one or more alkyl group substituents.

"Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl-alkyl- group in which the cycloalkyl and alkyl moieties are as previously described. Exemplary monocyclic cycloalkylalkyl groups include cyclopropylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl and cycloheptylmethyl. "Optionally substituted cycloalkylalkyl" means a cycloalkylalkyl group which may be substituted by alkyl or one or more alkyl group substituents.

"Cycloalkyloxy" means a cycloalkyl-O- group in which the cycloalkyl group is as described herein. Exemplary cycloalkyloxy groups include cyclopropyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and cycloheptyloxy. "Optionally substituted cycloalkyloxy" means a cycloalkyloxy group which may be substituted on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Halo" or "halogen" means fluoro, chloro, bromo, or iodo.

"Heteroaroyl" means a heteroaryl-CO- group in which the heteroaryl group is as described herein. Exemplary groups include pyridylcarbonyl. "Optionally substituted heteroaroyl" means a heteroaroyl group which may be substituted with one or more aryl group substituents.

"Heteroaroylamino" means a heteroaroyl-NH- group in which the heteroaroyl moiety is as previously described. "Optionally substituted heteroaroylamino" means a heteroaroylamino group which may be substituted with one or more aryl group substituents.

"Heteroaryl" as a group or part of a group denotes an aromatic monocyclic or multicyclic organic moiety of about 5 to about 14 ring members in which one or more of the ring members is/are element(s) other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur. Examples of suitable heteroaryl groups include benzimidazolyl, furyl, imidazolyl, isoxazolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl and triazolyl groups. "Optionally substituted heteroaryl" means a heteroaryl group which may be substituted by one or more aryl group substituents.

"Heteroarylalkyl" means a heteroaryl-alkyl- group in which the heteroaryl and alkyl moieties are as previously described. Preferred heteroarylalkyl groups contain a C_{1-4}alkyl moiety. Exemplary heteroarylalkyl groups include pyridylmethyl. "Optionally substituted heteroarylalkyl" means a heteroarylalkyl group which may be substituted on the heteroaryl portion by one or more aryl group substituents, and which may be substituted on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Heteroarylalkoxy" means an heteroarylalkyl-O- group in which the heteroarylalkyl group is as previously described. Exemplary heteroaryloxy groups include pyridylmethoxy. "Optionally substituted heteroarylalkoxy" means a heteroarylalkoxy group which may be substituted on the heteroaryl portion by one or more aryl group substituents, and which may be substituted on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Heteroarylalkyloxyalkyl" means a heteroarylalkyl-O-alkyl- group in which the heteroarylalkyl and alkyl groups are as previously described. Exemplary heteroarylalkyloxyalkyl groups include 4-pyridylmethoxymethyl and 3- or 4-quinolinemethoxymethyl. "Optionally substituted heteroarylalkyloxyalkyl" means a heteroarylalkyloxyalkyl group which may be substituted on the heteroaryl portion by one or more aryl group substituents, and on the alkyl portions by one or more alkyl group substituents.

"Heteroaryloxy" means an heteroaryl-O- group in which the heteroaryl group is as previously described. Exemplary heteroaryloxy groups include pyridyloxy. "Optionally substituted heteroaryloxy" means a heteroaryloxy group which may be substituted on the heteroaryl portion by one or more aryl group substituents.

"Heteroaryloxyalkyl" means a heteroaryl-O-alkyl group in which heteroaryl and alkyl are as described herein. "Optionally substituted heteroaryloxyalkyl" means a heteroaryloxyalkyl group which may be substituted on the heteroaryl portion by one or more aryl group substituents, and on the alkyl portion by one ore more alkyl group substituents.

"Heteroarylsulfonylcarbamoyl" means a heteroaryl-SO_2-NH-C(=O)- group in which the heteroaryl group is as previously described. "Optionally substituted heteroarylsulfonylcarbamoyl" means a heteroarylsulfonylcarbamoyl group which may be substituted with one or more aryl group substituents.

"Heterocycloalkyl" means a non-aromatic or partially aromatic monocyclic or multicyclic organic moiety of about 5 to about 14 ring members which contains one or more heteroatoms selected from O, S or NY^9, where Y^9 is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted arylalkyl, cycloalkylalkyl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted heteroarylalkyl. Exemplary heterocycloalkyl groups include morpholine, piperidine, piperazine, pyrrolidine, tetrahydrofuran and pentydropyran. "Optionally substituted heterocycloalkyl" means a heterocycloalkyl group which may be substituted by alkyl or by one or more alkyl group substituents.

"Heterocycloalkylalkyl" means a heterocycloalkyl-alkyl- group in which the heterocycloalkyl and alkyl moieties are as previously described. "Optionally substituted heterocycloalkylalkyl" means a heterocycloalkylalkyl group which may be substituted by alkyl or one or more alkyl group substituents.

"Heterocycloalkyloxy" means a heterocycloalkyl-O- group in which heterocycloalkyl is as previously defined. "Optionally substituted heterocycloalkyloxy" means a heterocycloalkyloxy group which may be substituted on the heterocycloalkyloxy portion by alkyl or by one or more alkyl group substituents.

"Heterocycloalkyloxyalkyl" means a heterocycloalkyl-O-alkyl group in which heterocycloalkyl is as previously defined. "Optionally substituted heterocycloalkyloxyalkyl" means a heterocycloalkyloxyalkyl group which may be substituted on the heterocycloalkyloxy portion or the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Hydroxyalkyl" means a HO-alkyl- group in which alkyl is as previously defined. Preferred hydroxyalkyl groups contain C_{1-4}alkyl. Exemplary hydroxyalkyl groups include hydroxymethyl and 2-hydroxyethyl. "Optionally substituted hydroxyalkyl" means a hydroxyalkyl group which may be substituted on the alkyl portion by one or more alkyl group substituents.

"Y^7Y^8N-" means a substituted or unsubstituted amino group, wherein Y^7 and Y^8 are as previously described. Exemplary groups include amino (H_2N-), methylamino, ethylmethylamino, dimethylamino and diethylamino.

"Y^7Y^8NCO-" means a substituted or unsubstituted carbamoyl group, wherein Y^7 and Y^8 are as previously described. Exemplary groups are carbamoyl (H_2NCO-) and dimethylcarbamoyl (Me_2NCO-).

" $Y^7Y^8NSO_2$-" means a substituted or unsubstituted sulfamoyl group, wherein Y^7 and Y^8 are as previously described. Exemplary groups are sulfamoyl (H_2NSO_2-) and dimethylsulfamoyl (Me_2NSO_2-).

"Prodrug" means a compound which is convertible in vivo by metabolic means (e.g. by hydrolysis) to a compound of Formula I, including N-oxides thereof. For example an ester of a compound of Formula I containing a hydroxy group may be convertible by hydrolysis in vivo to the parent molecule. Alternatively an ester of a compound of Formula I containing a carboxy group may be convertible by hydrolysis in vivo to the parent molecule.

"Solvate" means a physical association of a 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 of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolable solvates. Representative solvates include hydrates, ethanolates, methanolates, and the like.

Suitable esters of compounds of Formula I containing a hydroxy group, are for example acetates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maleates, methylene-bis-β-hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-p-toluoyltartrates, methanesulfonates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexylsulfamates and quinates.

Suitable esters of compounds of Formula I containing a carboxy group, are for example those described by F.J.Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, page 379.

An especially useful class of esters of compounds of Formula I containing a hydroxy group, may be formed from acid moieties selected from those described by Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507, and include substituted (aminomethyl)-benzoates, for example dialkylamino-methylbenzoates in which the two alkyl groups may be joined together and/or interrupted by an oxygen atom or by an optionally substituted nitrogen atom, e.g. an

alkylated nitrogen atom, more especially (morpholino-methyl)benzoates, e.g. 3- or 4-(morpholinomethyl)-benzoates, and (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- or 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

Some of the compounds of the present invention are basic, and such compounds are useful in the form of the free base or in the form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Acid addition salts are 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 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 inherent in the free base are not vitiated 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 as, for example, when the salt is formed only for purposes of purification, and identification, or when it is used as intermediate in preparing a pharmaceutically acceptable salt by ion exchange procedures. Pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention include those derived from mineral acids and organic acids, and include hydrohalides, e.g. hydrochlorides and hydrobromides, sulfates, phosphates, nitrates, sulfamates, acetates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maleates, methylene-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-p-tolnoyltartrates, methane-sulfonates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexylsulfamates and quinates.

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 patient in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial inhibitory effects inherent in the free base

are not vitiated by side effects ascribable to the cations. Pharmaceutically acceptable salts, including those derived from alkali and alkaline earth metal salts, within the scope of the invention include those derived from the following bases: sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminium hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, zinc hydroxide, ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, and the like.

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 between the salts and the parent compounds, side products and/or starting materials by techniques well known to those skilled in the art.

The compounds of the invention are ITK inhibitors and therefore have useful pharmacological activity. Accordingly, they are incorporated into pharmaceutical compositions and used in the treatment of patients suffering from certain medical disorders. The present invention thus provides, according to a further aspect, compounds of the invention and compositions containing compounds of the invention for use in therapy.

Compounds within the scope of the present invention are inhibitors of ITK, according to tests described in the literature, and tests described hereinafter, and which tests results are believed to correlate to pharmacological activity in humans and other mammals. Thus, in a further embodiment, the present invention provides compounds of the invention and compositions containing compounds of the invention for use in the treatment of a patient suffering from, or subject to, conditions which can be ameliorated by the administration of an inhibitor of ITK. For example, compounds of the present invention are useful in the treatment of asthma.

References herein to treatment should be understood to include prophylactic therapy as well as treatment of established conditions.

The present invention also includes within its scope pharmaceutical compositions comprising at least one of the compounds of the invention in association with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

Compounds of the invention may be administered by any suitable means. In practice compounds of the present invention may generally be administered parenterally, topically, rectally, orally or by inhalation, especially by the oral route.

Compositions according to the invention may be prepared according to the customary methods, using one or more pharmaceutically acceptable adjuvants or excipients. The adjuvants comprise, inter alia, diluents, sterile aqueous media and the various non-toxic organic solvents. The compositions may be presented in the form of tablets, pills, granules, powders, aqueous solutions or suspensions, injectable solutions, elixirs or syrups, and can contain one or more agents chosen from the group comprising sweeteners, flavorings, colorings, or stabilizers in order to obtain pharmaceutically acceptable preparations. 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 administration and the provisions to be observed in pharmaceutical practice. For example, excipients such as lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and disintegrating agents such as starch, alginic acids and certain complex silicates combined with lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc may be used for preparing tablets. To prepare a capsule, it is advantageous to use lactose 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 also be used.

For parenteral administration, emulsions, suspensions or solutions of the products according to the invention in vegetable oil, for example sesame oil, groundnut oil or olive oil, or aqueous-organic solutions such as water and propylene glycol, injectable organic esters such as ethyl oleate, as well as sterile aqueous solutions of the pharmaceutically acceptable salts, are used. The solutions of the salts of the products according to the invention are especially useful

for administration by intramuscular or subcutaneous injection. The aqueous solutions, also comprising solutions of the salts in pure distilled water, may be used for intravenous administration with the proviso that their pH is suitably adjusted, that they are judiciously buffered and rendered isotonic with a sufficient quantity of glucose or sodium chloride and that they are sterilized by heating, irradiation or microfiltration.

For topical administration, gels (water or alcohol based), creams or ointments containing compounds of the invention may be used. Compounds of the invention may also be incorporated in a gel or matrix base for application in a patch, which would allow a controlled release of compound through the transdermal barrier.

For administration by inhalation compounds of the invention may be dissolved or suspended in a suitable carrier for use in a nebulizer or a suspension or solution aerosol, or may be absorbed or adsorbed onto a suitable solid carrier for use in a dry powder inhaler.

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

The percentage of active ingredient in the compositions of the invention may be varied, it being necessary that it should constitute a proportion such that a suitable dosage shall be obtained. Obviously, several unit dosage forms may be administered at about the same time. The dose employed will be determined by the physician, and depends upon the desired therapeutic effect, the route of administration and the duration of the treatment, and the condition of the patient. In the adult, the doses are generally from about 0.001 to about 50, preferably about 0.001 to about 5, mg/kg body weight per day by inhalation, from about 0.01 to about 100, preferably 0.1 to 70, more especially 0.5 to 10, mg/kg body weight per day by oral administration, and from about 0.001 to about 10, preferably 0.01 to 1, mg/kg body weight per day by intravenous administration. In each particular case, the doses will be determined in accordance with the factors distinctive to the subject to be treated, such as age, weight, general state of health and other characteristics which can influence the efficacy of the medicinal product.

The compounds according to the invention may be administered as frequently as necessary in order to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly to a higher or lower dose and may find much weaker maintenance doses adequate. For other patients, it may be necessary to have long-term treatments at the rate of 1 to 4 doses per day, in accordance with the physiological requirements of each particular patient. Generally, the active product may be administered orally 1 to 4 times per day. Of course, for some patients, it will be necessary to prescribe not more than one or two doses per day.

Compounds of 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.

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 their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for examples see T.W.Greene and P.G.M.Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

It will be appreciated that compounds of the present invention may contain asymmetric centers. These asymmetric centers may independently be in either the R or S configuration. It will be apparent to those skilled in the art that certain compounds of the invention may also exhibit geometrical isomerism. It is to be understood that the present invention includes individual geometrical isomers and stereoisomers and mixtures thereof, including racemic mixtures, of compounds of Formula I hereinabove. Such isomers can be separated from their mixtures, by the application or adaptation of known methods, for example chromatographic techniques and recrystallisation techniques, or they are separately prepared from the appropriate isomers of their intermediates. Additionally, in situations where tautomers of the compounds of Formula I are possible, the present invention is intended to include all tautomeric forms of the compounds.

According to a further feature of the invention, acid addition salts of the compounds of this invention may be 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 may be prepared either by dissolving the free base in water or an 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, such as tetrahydrofuran, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution.

Compounds of this invention can be regenerated from their acid addition 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.

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

Compounds of this invention can be regenerated from their base addition 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. hydrochloric acid.

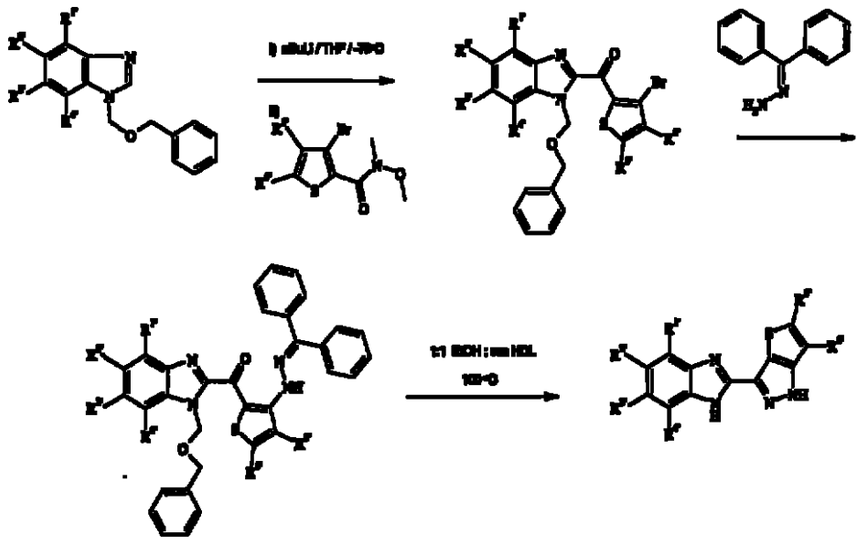
Compounds of the present invention may be conveniently prepared, or formed during the process of the invention, as solvates (e.g. hydrates). Hydrates of compounds of the present invention may be conveniently prepared by recrystallisation from water.

The starting materials and intermediates which are not commercially available may be prepared by the application or adaptation of known methods, for example methods as described in the Examples or their obvious chemical equivalents.

The present invention is further exemplified but not limited by the following illustrative Examples.

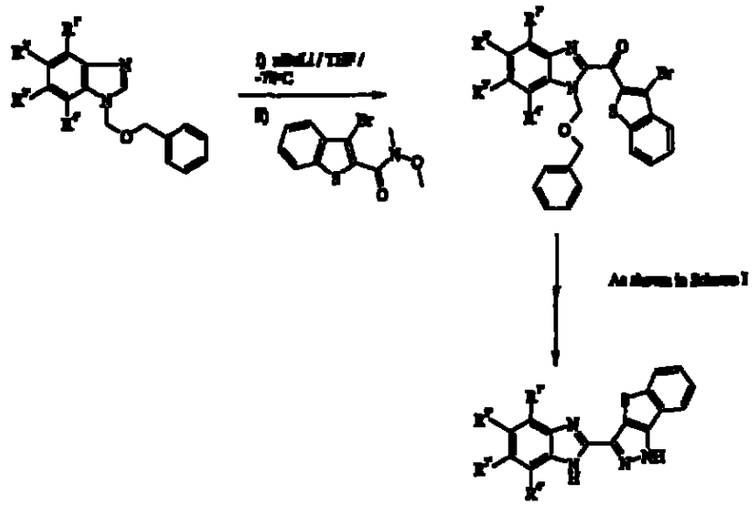
The 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl 1H-benzimidazoles of the present invention are generally prepared as shown in Scheme I.

Scheme I



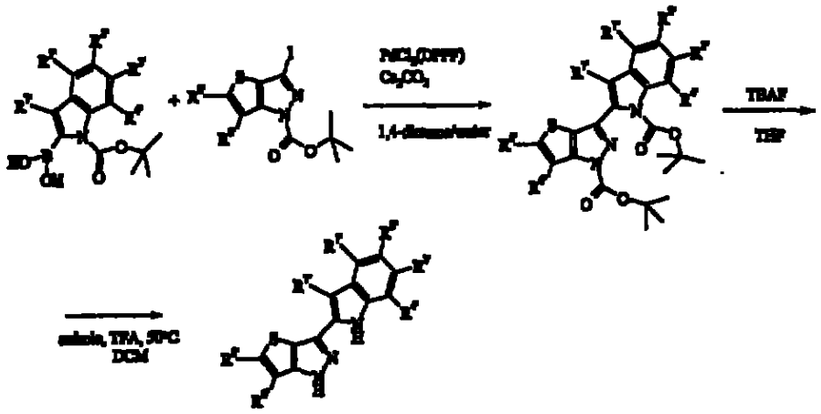
The 3-(1H-benzimidazol-2-yl) 1H-[benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazoles of the present invention are generally prepared as shown in Scheme II.

Scheme II



The 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indoles of the present invention are generally prepared as shown in Scheme III.

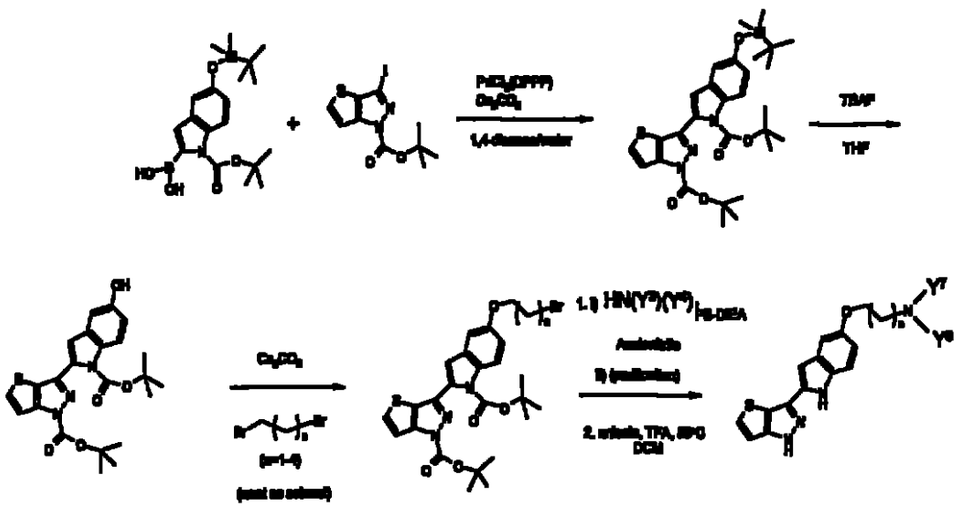
Scheme III



In Schemes I, II, III, V, VI, VII and VIII $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ and $R^{7'}$ are R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7, respectively, as defined herein, or are protected forms thereof, or intermediate groups thereto.

In particular, the aminoalkoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indoles of the present invention are prepared as shown in Scheme IV.

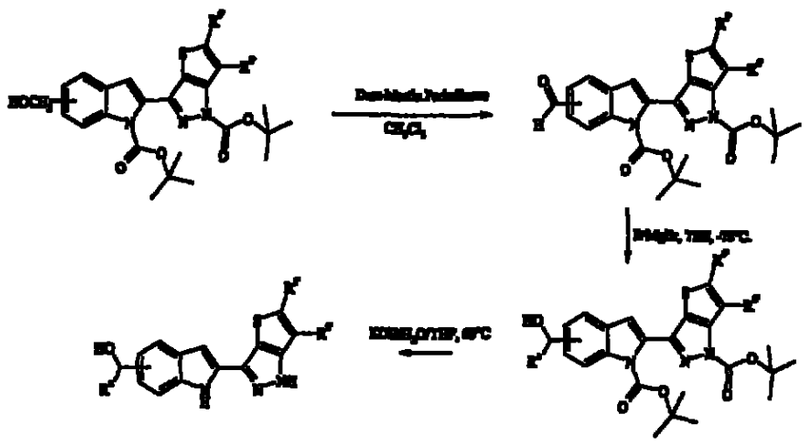
Scheme IV

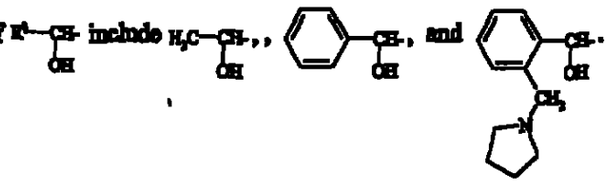


In Scheme IV, $HN(Y^3)(Y^4)$ is optionally substituted heterocycloalkyl-H, where heterocycloalkyl-H indicates a hydrogen on a saturated nitrogen within the heterocycloalkyl ring, or Y^3 and Y^4 are Y^7 and Y^8, respectively, or protected derivatives thereof, or intermediate groups thereto.

The 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indoles of the present invention of formula (Ia), in which one of R^1, R^2, R^3 and R^4 is an optionally substituted alkyl group of formula R^a—CH(OH)— [where R^a is alkyl, cycloalkyl, optionally substituted aryl or heteroaryl] and the others are hydrogen, are generally prepared as shown in Scheme V.

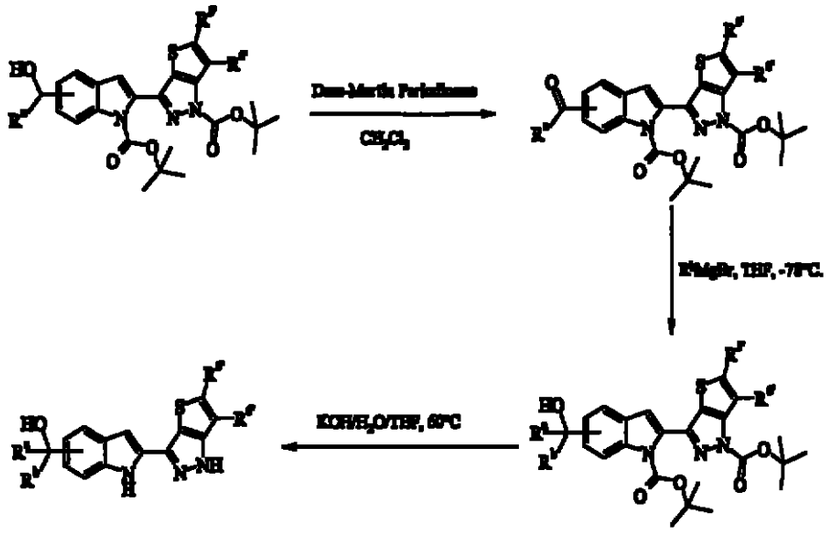
Scheme V

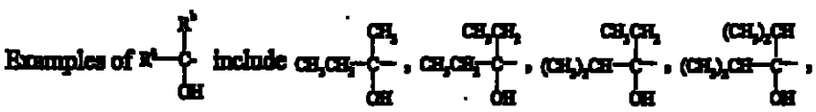
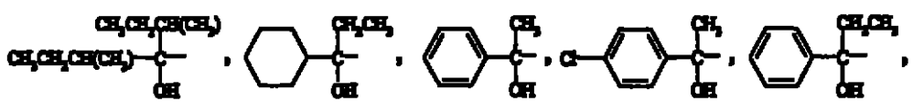


Examples of  include 

The 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indoles of the present invention of formula (Ia), in which one of R^1, R^2, R^3 and R^4 is an optionally substituted alkyl group of formula  [where R^a and R^b are optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl] and the others are hydrogen, are generally prepared as shown in Scheme VI.

Scheme VI



Examples of R^5 include  ,  ,  , and  .

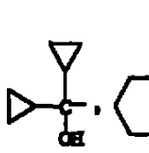
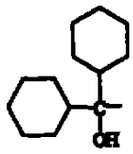
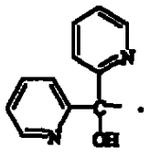
The 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indoles of the present invention of formula (Ia), in which one of R^1, R^2, R^3 and R^4 is an optionally substituted alkyl group of formula 

[where R^5 is optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally

substituted aryl or optionally substituted heteroaryl] and the others are hydrogen, are also generally prepared as shown in Scheme VII

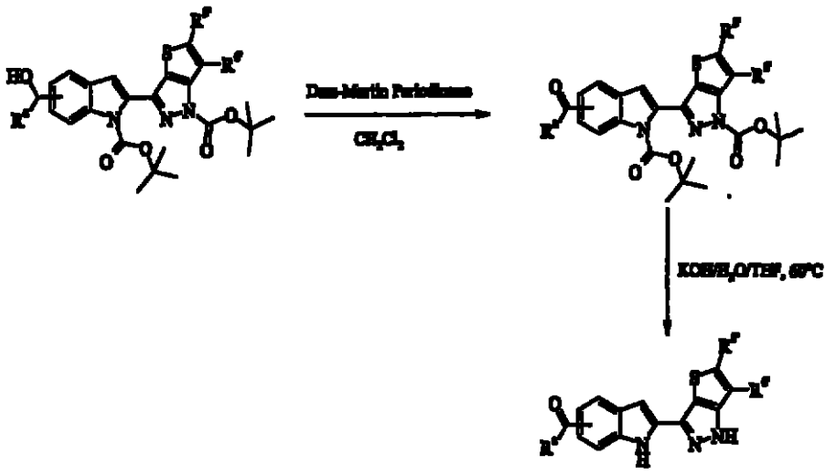
Scheme VII



Examples of  in scheme VII include  ,  and  .

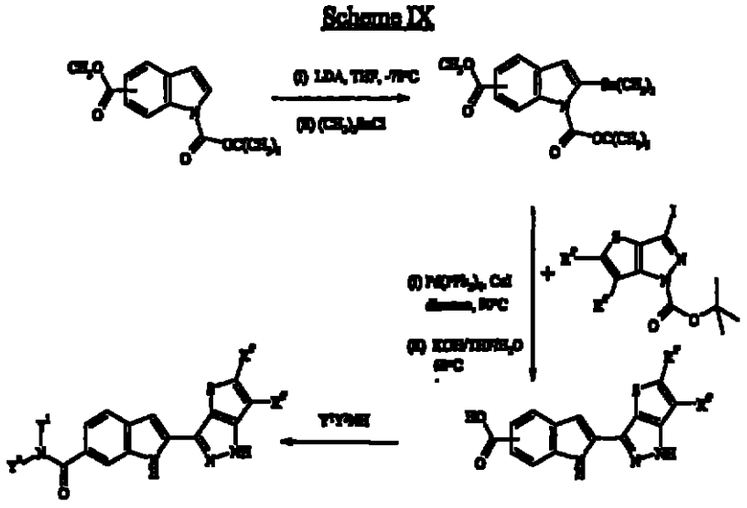
The 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indoles of the present invention of formula (Ia) in which one of R^1, R^2, R^3 and R^4 is hydrogen and the other is optionally substituted acyl, optionally substituted aroyl or optionally substituted heteroaroyl and the others are hydrogen, are generally prepared as shown in Scheme VIII.

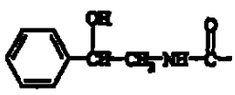
Scheme VIII

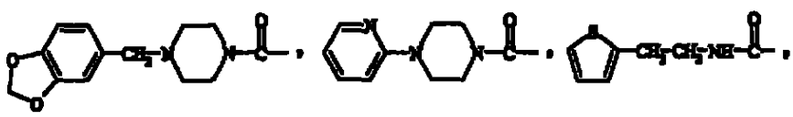


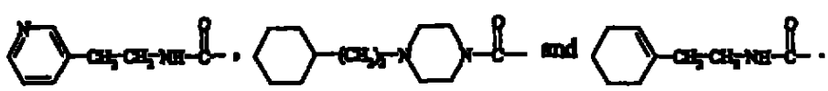
The 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indoles of the present invention of formula (Ia), in which one of R^1, R^2, R^3 and R^4 is $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- and the others are hydrogen, are generally prepared as shown in Scheme IX.

Scheme IX



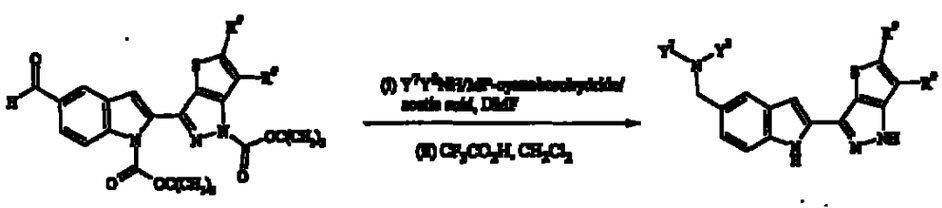
Examples of $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- in scheme IX include  ,

 ,

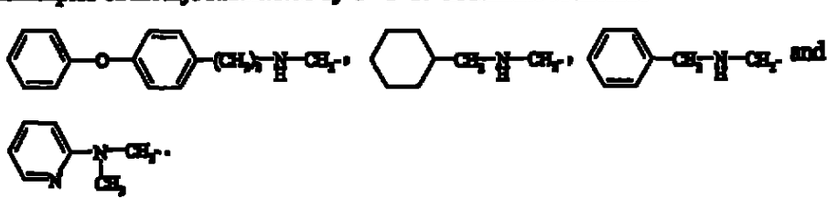
 .

The 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indoles of the present invention of formula (Ia), in which one of R^1, R^2, R^3 and R^4 is methyl substituted by Y^7Y^8N- (where Y^7 and Y^8 are independently hydrogen, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl) and the others are hydrogen, are generally prepared as shown in Scheme X.

Scheme X



Examples of methyl substituted by Y^7Y^8N- in scheme X include

 .

Compounds of the invention may also be prepared by interconversion of other compounds of the invention.

Thus, for example, compounds of formula (I) containing a carboxy group may be prepared by hydrolysis of the corresponding esters. The hydrolysis may conveniently be carried out by alkaline hydrolysis using a base, such as an alkali metal hydroxide, e.g. lithium

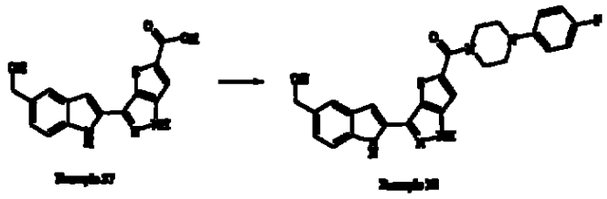
hydroxide, or an alkali metal carbonate, e.g. potassium carbonate, in the presence of an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxan, tetrahydrofuran or methanol, at a temperature from about ambient to about reflux. The hydrolysis of the esters may also be carried out by acid hydrolysis using an inorganic acid, such as hydrochloric acid, in the presence of an aqueous/inert organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxan or tetrahydrofuran, at a temperature from about 50°C to about 80°C.

As another example compounds of formula (I) containing a carboxy group may be prepared by acid catalysed removal of the tert-butyl group of the corresponding tert-butyl esters using standard reaction conditions, for example reaction with trifluoroacetic acid at a temperature at about room temperature.

As another example compounds of formula (I) containing a carboxy group may be prepared by hydrogenation of the corresponding benzyl esters. The reaction may be carried out in the presence of ammonium formate and a suitable metal catalyst, e.g. palladium, supported on an inert carrier such as carbon, preferably in a solvent such as methanol or ethanol and at a temperature at about reflux temperature. The reaction may alternatively be carried out in the presence of a suitable metal catalyst, e.g. platinum or palladium optionally supported on an inert carrier such as carbon, preferably in a solvent such as methanol or ethanol.

As another example of the interconversion process, compounds of formula (I) containing a Y^1Y^2N-C(=O)- group may be prepared by coupling compounds of formula (I) containing a carboxy group, with an amine of formula Y^1Y^2NH, to give an amide bond using standard peptide coupling procedures. Examples include (i) coupling in the presence of O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate and triethylamine (or diisopropylethylamine) in tetrahydrofuran (or dimethylformamide) at room temperature, (ii) coupling in the presence of a carbodiimide, for example dicyclohexylcarbodiimide in the presence of triethylamine, (iii) treatment with 1-hydroxybenzotriazole and a carbodiimide, such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, in an inert solvent such as dimethylformamide and at a temperature at about room temperature. Thus, for example, 3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (Example 37) may be reacted with 1-(4-fluorophenyl)piperazine in the presence of 1-ethyl-3-(3-

dimethylaminopropyl)carbodiimide and 1-hydroxybenzotriazole to produce [4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl]-methanone (Example 38).



Unless otherwise indicated, the following conditions apply to the procedures used in the Examples provided herein.

Chiral separations are performed using a ChiralPak AD 20 μM column (250 x 20mmID) using isocratic elution conditions with 80:20:0.1 mixture of heptane/ethanol/diethylamine, total run time 30 minutes with a flow rate of 1.0 mL/minute and detection at 254nM.

Chiral resolution and fraction analyses are performed using a ChiralPak AD 10 μM column (250 x 4.6mmID) using isocratic elution conditions with 70:30:0.2 mixture of heptane/ethanol/diethylamine, total run time 30 minutes with a flow rate of 1.0 mL/minute and detection at 254nM.

LC/MS analyses are performed using the following method: Agilent 1100 Series HPLC with a YMC CombiScreen Pro C18 5.5 μm 4.6 mm by 33 mm reverse phase column using gradient elution with a mixture of (A) acetonitrile/0.1% trifluoroacetic acid and (B) water/0.1% trifluoroacetic acid (5%A:95%B to 95%A:5%B over 5.1 minutes) with a 1.2 mL/minute flow rate; Agilent 1100 Series wellplate autosampler with 2 μL injection; Agilent 1100 Series diode array detector with 215, 254 and 320 nM wavelength detection; Hewlett Packard 1100 Series mass spectrometer with electrospray and positive ionization.

^{1}H nuclear magnetic resonance spectra (NMR) are recorded on a 300 MHz Varian Mercury spectrometer. In the nuclear magnetic resonance spectra (NMR) the chemical shifts

(δ) are expressed in ppm relative to tetramethylsilane. Abbreviations have the following significances: s = singlet; d = doublet; t = triplet; m = multiplet; q = quartet; dd = doublet of doublets; ddd = doublet of double doublets.

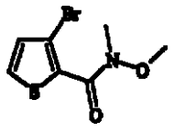
Melting point determinations are performed on a Büchi 535 melting point apparatus and reported in degree Celsius.

R_f-determinations are performed utilizing pre-coated thin layer chromatography plates with silica gel 60 F_{254}.

Example 1

2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole

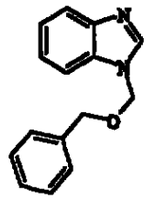
Example 1A



Oxalyl chloride (0.601 mL, 6.99 mmol, 1.2 eq) is added to a mixture of 3-bromothiophene-2-carboxylic acid (1.20 g, 5.80 mmol), N,N-dimethylformamide (several drops, catalytic amount), and anhydrous dichloromethane (25 mL) at ambient temperature under nitrogen over 20 minutes. The reaction is stirred for 17 hours, purged with nitrogen, and concentrated under reduced pressure to afford a tan solid. The crude 3-bromothiophene-2-carbonyl chloride is dissolved in dichloromethane (25 mL) and added dropwise, over 10 minutes, to a 0°C solution of N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride (843 mg, 8.64 mmol), diisopropylethylamine (2.50 mL, 14.3 mmol), and dichloromethane (25 mL). The reaction is allowed to gradually warm to ambient temperature overnight. The reaction is washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude product is purified by chromatography on silica, eluting with 1:1 ethyl acetate/heptane, to give 3-bromo-thiophene-2-carboxylic acid methoxy-methyl-amide, as a white solid: TLC R_f 0.33

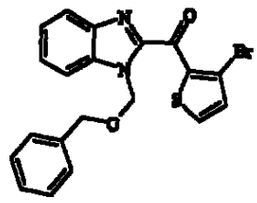
(silica, 1:1 ethyl acetate/heptane); LC/MS: (M+H 249.94, R_T = 2.18 minutes); ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 7.85 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.17 (d, 1H, 5.3 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

Example 1B



A mixture of benzimidazole (10.0 g, 84.6 mmol), benzyl chloromethylether (5.9 mL, 42 mmol), and acetonitrile is heated at reflux for 6 hours. The solvent is removed under reduced pressure, the resulting slurry taken up in dichloromethane, and washed with water. The organic layer is dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude material is chromatographed on silica, eluting with 9:1 ethyl acetate/ dichloromethane, to give an orange solid. The product is chromatographed a second time on silica, eluting with 8:2 ethyl acetate/ dichloromethane, to give an orange solid. Trituration of the solid with ether gives 1-benzyloxymethyl-1H-benzimidazole as a beige solid.

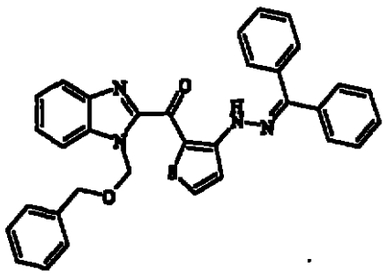
Example 1C



To a stirred solution of 1-benzyloxymethyl-1H-benzimidazole (648 mg, 2.72 mmol, Example 1B) in tetrahydrofuran (15 mL) at –78°C under nitrogen is added n-butyllithium (1.30 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 3.25 mmol) over 5 minutes and the resulting yellow solution is stirred at –78°C. After 25 minutes, a solution of 3-bromo-thiophene-2-carboxylic

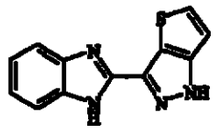
acid methoxy-methyl-amide (680 mg, 2.72 mmol, Example 1A) in tetrahydrofuran (10 mL) is added over 15 minutes and the reaction stirred at –78°C. After 1 hour the reaction is warmed to ambient temperature and stirred for an additional 2 hours. The reaction is quenched with saturated ammonium chloride and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water and brine successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to a yellow oil. The crude material is chromatographed on silica, eluting with 40% ethyl acetate/heptane, to give the product. Trituration with ether/heptane affords (1-benzyloxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(3-bromothiophen-2-yl)methanone as an off-white powder; TLC R_f 0.52 (silica, 1:1 ethyl acetate/heptane); LC/MS: (M+H 427.0, R_T = 3.84 minutes); ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 8.18 (d, 1H, 5.2 Hz), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 5H), 6.13 (s, 2H), 4.58 (s, 2H).

Example 1D



A mixture of (1-benzyloxymethyl-1H-benzimidazol-2-yl)-(3-bromothiophen-2-yl)methanone (500 mg, 1.06 mmol, Example 1C), benzophenone hydrazone (276 mg, 1.41 mmol), palladium(II) acetate (13.4 mg, 0.06 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocene (57.5 mg, 0.104 mmol), cesium carbonate (570 mg, 1.75 mmol), and toluene (10 mL) under nitrogen is stirred at 90°C for 15 hours. The dark reaction is cooled to ambient temperature, diluted with ethyl acetate, filtered, and the insolubles washed with ethyl acetate. The combined filtrate and washings were washed with water and brine successively, dried over magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. The crude material is chromatographed on silica, eluting with 80% dichloromethane/heptane, to give

[3-(N'-benzhydrylidene-hydrazino)-thiophen-2-yl]-(1-benzyloxymethyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-methanone as a yellow-orange powder: TLC R_f 0.30 (silica, 80% dichloromethane/heptane); LC/MS: (M+H 543.1, R_T = 4.68 minutes); ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 11.64 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, 5.5 Hz), 7.84-7.13 (m, 20 H), 6.00 (s, 2H), 4.46 (s, 2H).

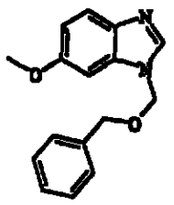


A mixture of [3-(N'-benzhydrylidene-hydrazino)-thiophen-2-yl]-(1-benzyloxymethyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-methanone (300 mg, 0.553 mmol, Example 1D), concentrated hydrochloric acid (4 mL), and ethanol (12 mL) is heated at 75°C for 260 minutes. The reaction is allowed to cool to ambient temperature, diluted with water (40 mL), and basified with 5% aqueous potassium carbonate. The mixture is extracted with ethyl acetate and the combined extracts washed with water and brine successively. The organic layer is dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure to give a brown solid. The solid is chromatographed on silica. Step gradient elution with 70% ethyl acetate/heptane, 80% ethyl acetate/heptane, and 90% ethyl acetate/heptane provided an orange solid. Trituration with ethyl acetate/heptane gave 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole as a beige powder: TLC R_f 0.28 (silica, 75% ethyl acetate/heptane); LC/MS: (M+H 241.0, R_T = 2.15 minutes); ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 13.56 (s, 1H), 12.94 (2, 1h), 7.78 (d, 1H, 5.3 Hz), 7.69 (d, 1H, 7.3 Hz), 7.48 (d, 1H, 7.0 Hz), 7.22-7.15 (m, 3H).

Example 2

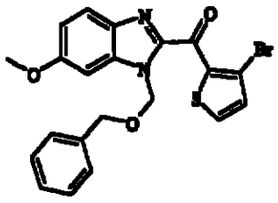
6-Methoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole

Example 2A



To an ambient solution of 5-methoxybenzoimidazole (6.18 g, 41.7 mmol) in dimethylformamide (60 mL) under nitrogen is added sodium hydride (1.84 g of 60% oil dispersion, 46.0 mmol) in two portions and the reaction stirred at ambient temperature. After 0.5 hour, a solution of benzyl chloromethylether (7.83 g, 50 mmol) in dimethylformamide (40 mL) is added dropwise over 15 minutes and the reaction stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture is poured into water (500 ml) and extracted three times with ethyl acetate (150 mL). The combined extracts are washed with water and brine successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil is chromatographed on silica. Step gradient elution with ethyl acetate, 5% methanol/ethyl acetate, and 10% methanol/ethyl acetate provided 3.02 g (27%) of 1-benzyloxymethyl-6-methoxy-1H-benzoimidazole as a waxy solid: TLC R_f 0.23 major (silica, ethyl acetate); LC/MS: (M+H 269.1, R_T = 2.49 minutes) and 3.83 g (34%) of 1-benzyloxymethyl-5-methoxy-1H-benzoimidazole as an oil: TLC R_f 0.15 major (silica, ethyl acetate); LC/MS: (M+H 269.1 R_T = 2.34 minutes).

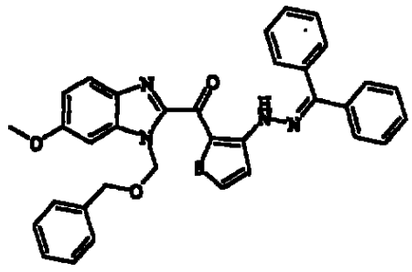
Example 2B



To a stirred solution of 1-benzyloxymethyl-6-methoxy-1H-benzoimidazole (1.00g, 3.72 mmol, Example 2A) in anhydrous tetrahydrofuran (15 mL) at –78°C under nitrogen is added n-butyllithium (1.80 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 4.5 mmol) over 8 minutes and the resulting yellow solution is stirred a –78°C. After 25 minutes, a solution of 3-bromo-thiophene-

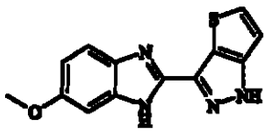
2-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (1.03 g, 4.12 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) is added over 20 minutes, to the reaction at –78°C. The reaction is allowed to gradually warm to ambient temperature overnight. The reaction is poured into 10% aqueous ammonium chloride (75 mL) and the mixture extracted twice with ethyl acetate (50 mL). The organic layer is washed with water and brine successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to a yellow oil. The crude material is chromatographed on silica, eluting with 30% ethyl acetate/heptane followed by 40% ethyl acetate/heptane, to give a waxy solid. Trituration with 25% ethyl acetate/heptane afforded 546 mg (32%) of (1-benzyloxymethyl-6-methoxy-1H-benzoimidazol-2-yl)-(3-bromo-thiophen-2-yl)-methanone, as a powder: TLC R_f 0.43 (silica, 40% ethyl acetate/heptane); LC/MS: (M+H 457, R_T = 3.85 minutes); ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 8.14 (d, 5.2 Hz, 1H), 7.76 (d, 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, 5.0 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 6H), 7.04 (dd, 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Example 2C



A mixture of 1-Benzyloxymethyl-6-methoxy-1H-benzoimidazol-2-yl)-(3-bromo-thiophen-2-yl)-methanone (680 mg, 1.49 mmol, Example 2B), benzophenone hydrazone (408 mg, 2.08 mmol), palladium(II) acetate (17.0 mg, 0.05 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene (82.0 mg, 0.148 mmol), cesium carbonate (775 mg, 2.38 mmol), and toluene (15 mL) under nitrogen is stirred at 90°C for 20 hours. The dark reaction is cooled to ambient temperature, diluted with ethyl acetate (25 mL), filtered, and the insolubles washed with ethyl acetate (25 mL). The filtrate is washed with water and brine successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure, to afford a black viscous

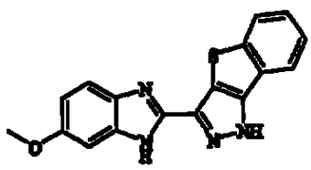
material. The crude material is chromatographed on silica, eluting with dichloromethane, to give 605 mg (70%) of [3-(N'-benzhydrylidene-hydrazino)-thiophen-2-yl]-(1-benzyloxymethyl-6-methoxy-1H-benzoimidazol-2-yl)-methanone as a brittle red foam: TLC R_f 0.27 (silica, dichloromethane); LC/MS: M+H 573.2, R_T = 4.62 minutes.



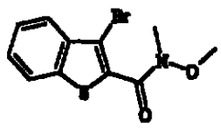
A mixture of [3-(N'-benzhydrylidene-hydrazino)-thiophen-2-yl]-(1-benzyloxymethyl-6-methoxy-1H-benzoimidazol-2-yl)-methanone (300 mg, 0.553 mmol, Example 2C), concentrated hydrochloric acid (4 mL), and ethanol (12 mL) is heated at 75°C with stirring for 260 minutes. The reaction is allowed to cool to ambient temperature, diluted with water (40 mL), and basified with 5% aqueous potassium carbonate. The mixture is extracted with ethyl acetate and the combined extracts washed with water and brine successively. The organic layer is dried over potassium carbonate and concentrated under reduced pressure to give a brown solid. The solid is chromatographed on silica. Step gradient elution with 70% ethyl acetate/heptane, 80% ethyl acetate/heptane, and 90% ethyl acetate/heptane provided an orange solid. Trituration with ethyl acetate/heptane gave 6-methoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzoimidazole as a beige powder: TLC R_f 0.28 (silica, 75% ethyl acetate/heptane); LC/MS: M+H 241.0, R_T = 2.15 minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: two species observed (ca. 60:40), presumed to be slowly exchanging imidazole tautomers, with chemical shifts of resolved resonances reported as major (minor); δ 13.48 (13.51) brs (1H; NH of benzimidazole), 12.79 brs (1H; NH of pyrazole), 7.77 d (1H, J=5 Hz; H-α of thiophene), 7.57 (7.35) d (1H, J=8.5 Hz; H-7 of benzimidazole), 7.20 d (1H, J=5 Hz; H-β of thiophene), 6.96 (7.25) d (1H, J=2 Hz; H-4 of benzimidazole), 6.82 m (1H; H-6 of benzimidazole), 3.80 (3.32) s (3H; methoxy). Chemical shifts are referenced to internal dimethyl sulfoxide-D_5 (δ 2.50).

Example 3

3-(6-Methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole



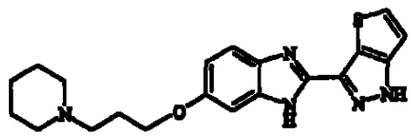
This compound (LC/MS: M+H 321.07, R_T = 2.47 minutes)) is prepared using procedures similar to those of Example 2, substituting 3-bromo-benzothiophene-2-carboxylic acid methoxy-methyl-amide



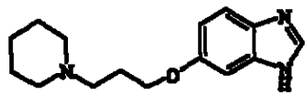
for 3-bromo-thiophene-2-carboxylic acid methoxy-methyl-amide in the coupling step of Example 2B.

Example 4

6-(3-Piperidin-1-ylpropoxy)-2-(1H-thieno[3.2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole



This compound (LC/MS: M+H 382.1, R_T = 2.02 minutes)) is prepared using procedures similar to those of Example 2, substituting 6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-1H-benzimidazole

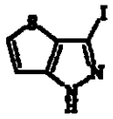


for 5-methoxybenzimidazole in Example 2A.

Example 5

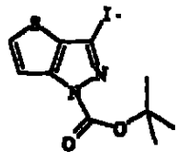
5-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole

Step 1. Example 5A



To a solution of 1H-thieno[3,2-c]pyrazole (160 mg, 1.29mmol) and iodine (490 mg, 1.94 mmol) in dimethyl formamide (5 mL) is added potassium hydroxide (220 mg, 3.87 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of sodium bisulfite (200 mg) in water (2 mL) is then added. It is extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers are dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue is chromatographed (n-heptane-ethyl acetate, 90:100) to afford 195 mg (60 %) of 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole as a beige powder. LC/MS: R_T= 2.50 minutes, 250.90 m/e (M+1).

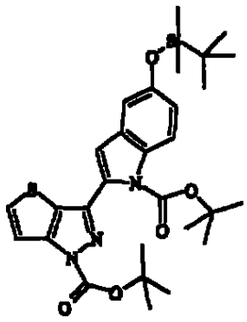
Step 2. Example 5B



To a suspension of 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole (195 mg, 0.78 mmol, Example 5A) in dichloromethane (5 mL) is added triethylamine (110 mL, 0.86 mmol) followed by di-tert-

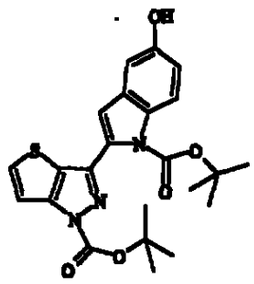
butyl-dicarbonate (205 mg, 0.94 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (20 mg, 0.16 mmol). The resulting solution is stirred at room temperature for 30 minutes. It is then diluted with dichloromethane and washed with water then brine. The organic layer is dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue is chromatographed through silica gel (n-heptane-ethyl acetate, 90:10 as eluant) to produce 220 mg (81 %) of 3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow powder. *LC/MS*: R_T = 3.45 minutes, 372.94 m/e (M+Na).

Step 3. Example 5C



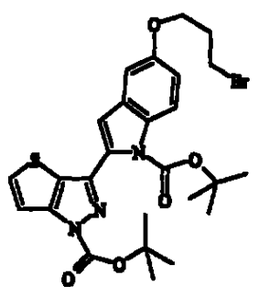
To a solution of 3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (200 mg, 0.57 mmol, Example 5B) and bis-(diphenylphosphinoferrocene)-dichloro palladium (complex with dichloromethane 1:1, 21 mg, 0.03mmol) in 1,4-dioxane (5 mL) is added 5-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indole-2-boronic acid (335 mg, 0.86mmol, prepared as described in Example 4-6 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861) followed by a solution of cesium carbonate (741 mg, 2.28 mmol) in water (2 mL). The mixture is stirred at reflux for 15 minutes. Then it is diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer is dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue is chromatographed through silica gel (n-heptane-ethyl acetate, 95:05 as eluant) to afford 200 mg (61 %) of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a *white foam*. *LC/MS*: R_T = 4.29 *minutes*, 570.1 m/e.

Step 4. Example 5D



To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (320 mg, 0.56 mmol, Example 5C) in tetrahydrofuran (5 mL) at 0°C is added TBAF (1.0 M in tetrahydrofuran, 0.67 mL, 0.67mmol). The solution is stirred at 0°C for 30 minutes. The solvent is then removed and the residue is chromatographed through silica gel (dichloromethane-ethyl acetate, 95:05 to 90:10 as eluant) to produce 205 mg (80 %) 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester as an orange foam. LC/MS: R_T = 3.74 minutes, 456.0 m/e.

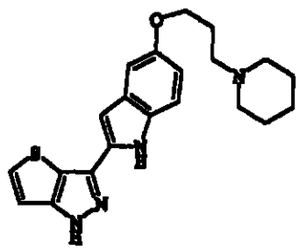
Step 5. Example 5E



To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (195 mg, 0.43 mmol, Example 5D) in 1,3-dibromopropane (2 mL) is added cesium carbonate (350 mg, 1.08 mmol). The resulting suspension is heated at 100°C for 30 minutes. It is then filtered and concentrated. The residue is chromatographed through silica gel (ethyl acetate-n-heptane, 05:95 to 20:80 as eluant) to provide 103 mg (42 %) of 5-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-

thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow glass. LC/MS: R_T = 4.38 minutes, 576.11 m/e.

Step 6. 5-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole

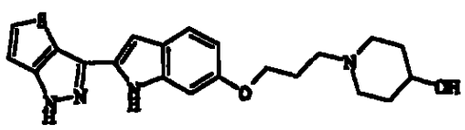


To a solution of 5-(3-Bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (100 mg, 0.17 mmol,Example 5E) in acetonitrile (4 mL) is added piperidine (33 µL, 0.34 mmol) and PS-DIEA (polymer supported DIEA, 3.86 mmol/g, 45 mg, 0.34 mmol). The mixture is heated at 70°C for 2hours. The PS-DIEA is filtered and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is dissolved in dichloromethane (DCM) (1 mL). Anisole (0.4 mL) is added followed by trifluoroacetic acid (TFA) (0.5 mL). The bright orange solution is stirred at 50°C for 1h and is then loaded directly onto an ion exchange cartridge (VARIAN, mega bond elut SCX, 5g) washed with methanol and eluted with 1.0M ammonia in methanol. The appropriate fractions are collected and concentrated. The residue is chromatographed (n-heptane-ethyl acetate, 95:05 to 90:10 as eluant) to produce 44 mg of impure product. The beige powder is triturated in dichloromethane to provide 5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole [12 mg, 18 %, Example 5] as a white powder. LC/MS: R_T = 2.20 minutes, 381.18 m/e. ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 13.25 (brs, 1H) and 11.39 (brs, 1H) [indole and pyrazole NH protons], 7.74 (d, J=5 Hz, 1H) and 7.19 (d, J=5 Hz, 1H) [thiophene protons], 7.29 (brd, J=8.5 Hz, 1H) [H-7 of indole], 7.07 (d, J=2 Hz, 1H) [H-4 of indole], 6.74 (dd, J=8.5, 2 Hz, 1H) [H-6 of indole], 6.56 (brd, J=1.5 Hz, 1H) [H-3 of indole], 3.96 (t, J=6 Hz, 2H) [-OCH2-], 2.50 (m, 6H), 1.91 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.40 (m, 3H).

The following Examples 6 to 22 are prepared by procedures similar to those of the previous examples.

Example 6

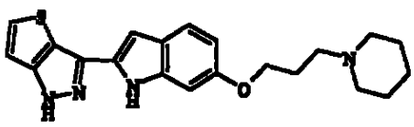
1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol



LC/MS: R_T = 2.17 minutes, observed M+H = 397.18

Example 7

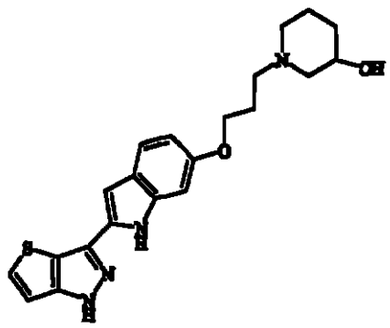
6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole



LC/MS: R_T = 2.35 minutes, observed M+H = 381.18

Example 8

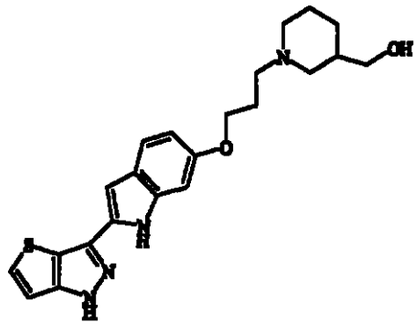
1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol



LC/MS: R_T = 2.45 minutes, observed M+H = 397.4

Example 9

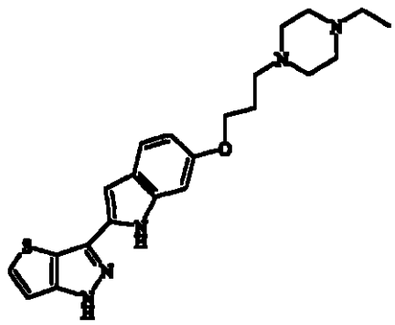
(1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-yl)-methanol



LC/MS: R_T = 2.49 minutes, observed M+H = 411.2

Example 10

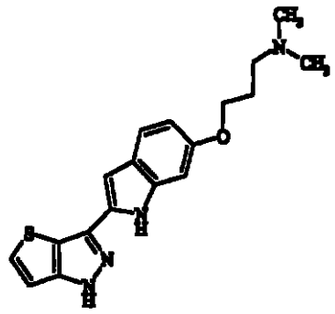
6-[3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole



LC/MS: R_T = 2.27 minutes, observed M+H = 410.4

Example 11

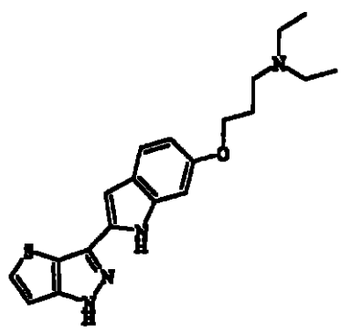
Dimethyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine



LC/MS: R_T = 2.23 minutes, observed M+H = 341.16

Example 12

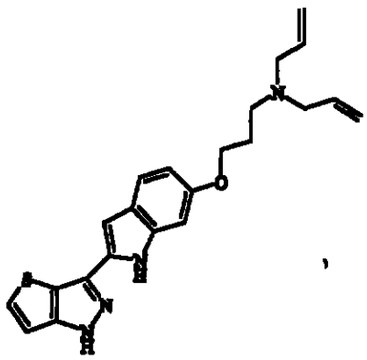
Diethyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine



LC/MS: R_T = 2.35 minutes, observed M+H = 369.19

Example 13

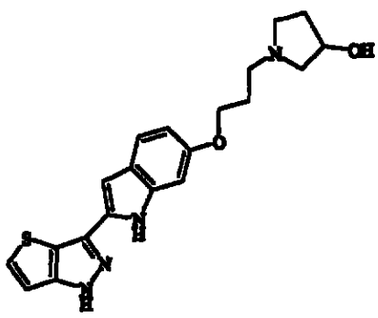
Diallyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine



LC/MS: R_T = 2.48 minutes, observed M+H = 393.14

Example 14

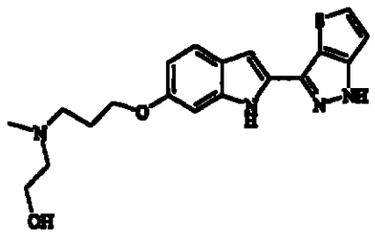
1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-pyrrolidin-3-ol



LC/MS: R_T = 2.2 minutes, observed M+H = 383.17

Example 15

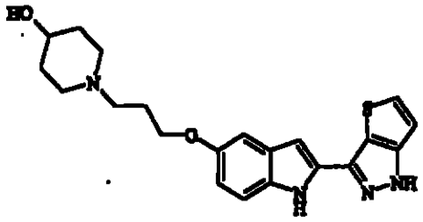
2-(Methyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amino)-ethanol



LC/MS: R_T = 2.13 minutes, observed M+H = 371.25

Example 16

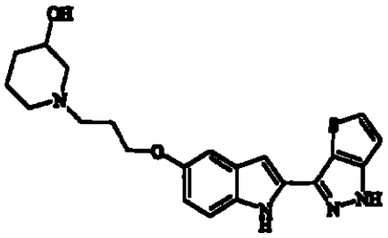
1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol



LC/MS: R_T = 2.03 minutes, observed M+H = 397.17

Example 17

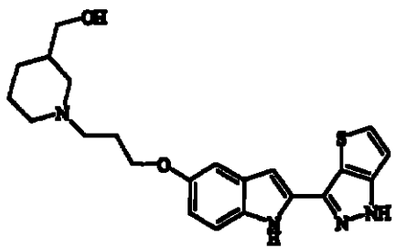
1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol



LC/MS: R_T = 1.87 minutes, observed M+H = 397.2

Example 18

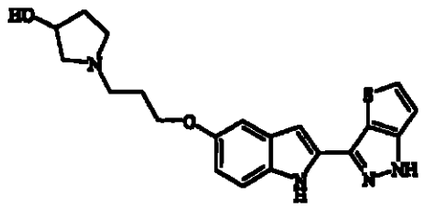
(1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-3-yl)-methanol



LC/MS: R_T = 2.07 minutes, observed M+H = 411.18

Example 19

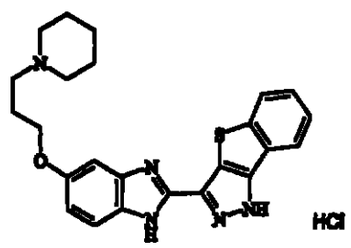
1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-pyrrolidin-3-ol



LC/MS: R_T = 2.48 minutes, observed M+H = 383.2

Example 20

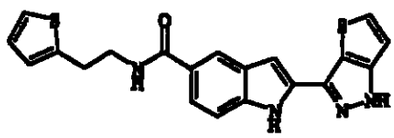
3-(5-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-benzo[4.5]thieno[3.2-c]pyrazole hydrochloride



LC/MS: R_T = 2.49 minutes, observed M+H = 432.18

Example 21

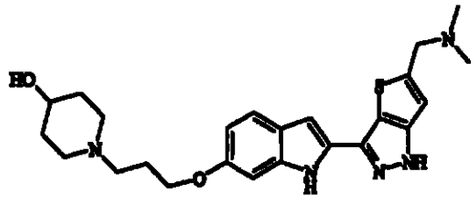
2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-carboxylic acid(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide



LC/MS: R_T = 3.22 minutes, observed M+H = 393.2

Example 22

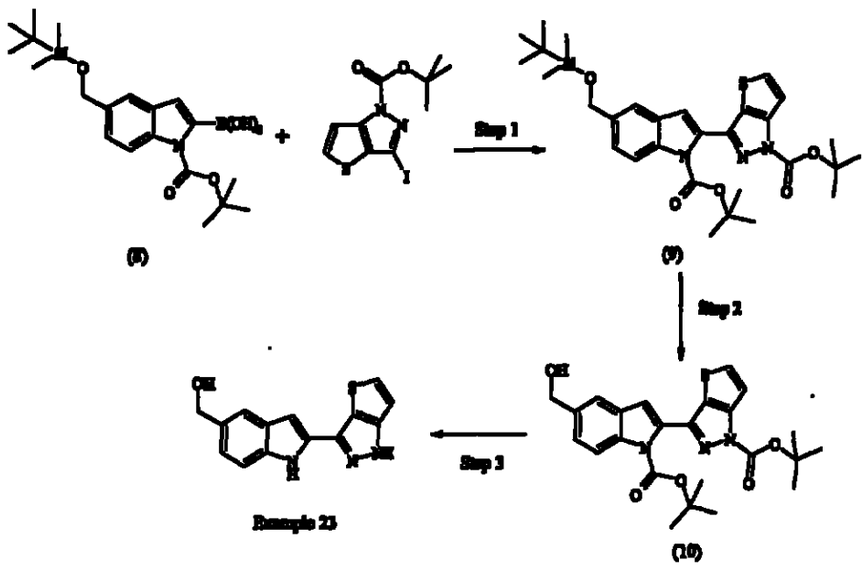
1-{3-[2-(5-Dimethylaminoethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1h-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol



LC/MS: R_T = 1.87 minutes, observed M+H = 454

Example 23

[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol



Step 1. A mixture of 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indole-2-boronic acid 1-carboxylic acid tert-butyl ester [3.82 g, 9.42 mmol, Intermediate (8), prepared as described in Example 1-4 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861], 3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [4.0 g, 11. 42 mmol, Example 5B above], tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (544 mg, 0.470 mmol), potassium carbonate (2M aqueous, 12 mL) in tetrahydrofuran (60 mL) is purged with N_2 for 10 minutes then heated to 55 – 60°C for 7.5 hours. The reaction is diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with water (20 mL). Water layer is back extracted with ethyl acetate (50 mL). The combined ethyl acetate phases are dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 35g silica gel cartridge (5 – 30% ethyl acetate gradient in heptane) to give 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [3.8g, 69%, Intermediate (9)]; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 8.08 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.38 (2H, m), 7.14 (1H, s), 4.81 (2H, s, $-OCH_2$), 1.65 (9H, s), 1.32 (9H, s), 0.92 (9H, s, $Si(CH_3)_3$), 0.10 (6H, s, $Si(CH_3)$); *LC/MS*: 584 (M+H).

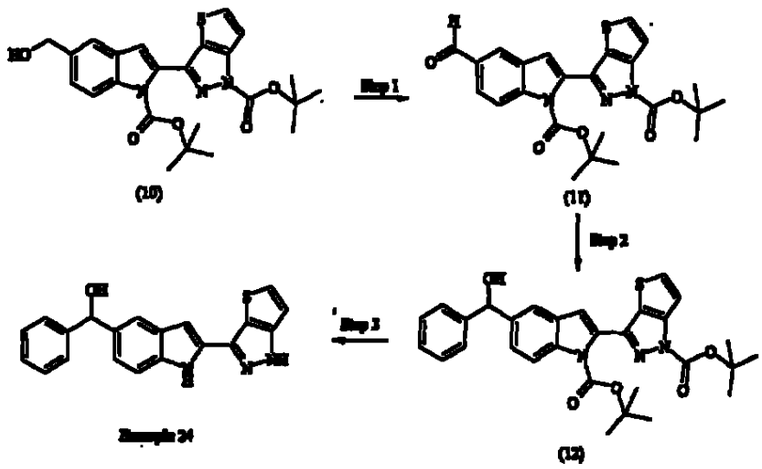
Step 2. A solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [3.8 g, 6.51 mmol, Intermediate (9)]) in anhydrous tetrahydrofuran (40 mL) is cooled to 0°C. To it is added tetrabutylammonium fluoride (1M in tetrahydrofuran, 10 mL) drop wise. Stirred at 0°C for 20

minutes then at room temperature for 20 minutes. Water (20 mL) is added and extracted three times with ethyl acetate (30 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 35g silica gel (10 – 50% ethyl acetate in heptane) to give 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-hydroxymethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [2.63g, 85%, Intermediate (10)] as white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 8.05 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.38 (2H, m), 7.02 (1H, s), 5.21 (1H, t), 4.6 (2H, d), 1.64 (9H, s), 1.25 (9H, s); LC/MS: 470 (M+H).

Step 3. To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-hydroxymethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [200 mg, 0.426 mmol, Intermediate (10)] in tetrahydrofuran (5 mL) is added KOH (1M aqueous, 2.5 mL) and heated to 60°C for 20 hours. The solvent is removed and dissolved crude in water. The water layer is neutralized with 3N hydrochloric acid then extracted twice with ethyl acetate (20 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography using 10g silica gel cartridge (50% ethyl acetate in heptane then ethyl acetate) afforded [2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol (84 mg, 74%, Example 23) as a light yellow solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.22 (1H, s), 11.43 (1H, s), 7.77 (1H), 7.56 (1H), 7.38 (1H), 7.20 (1H), 7.04 (1H), 6.61 (1H), 5.02 (1H, OH), 4.57 (2H, -CH_2OH); LC/MS: 270 (M + H).

Example 24

Phenyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol



Step1. To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-hydroxymethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [373 mg, 0.794 mmol Intermediate (10)] *in* Dichloromethane (20 mL) is added Dess-Martin Periodinane (407 mg, 0.959 mmol). Stirred at room temperature for 30 minutes. Water (10 mL) is added and stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction mixture is dissolved with ethyl acetate (30 mL) and washed twice with a mixture of 10% $Na_2S_2O_3$/saturated $NaHCO_3$ (4 mL) solution. The ethyl acetate phase is washed with water, $NaHCO_3$, brine and dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on10g silica gel cartridge eluting with 30 to 40% ethyl acetate gradient in heptane to afford 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-formyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [300mg, 81%, Intermediate (11)] as a white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 10.079 (1H, s, CHO), 8.323 (1H, s), 8.318 (1H, d), 8.017 (1H, s), 7.978 (1H, d), 7.391 (1H, d), 7.345 (1H, s), 1.660 (9H, s), 1.341 (9H, s); TLC data R_f= 0.37 (30% ethyl acetate in heptane).

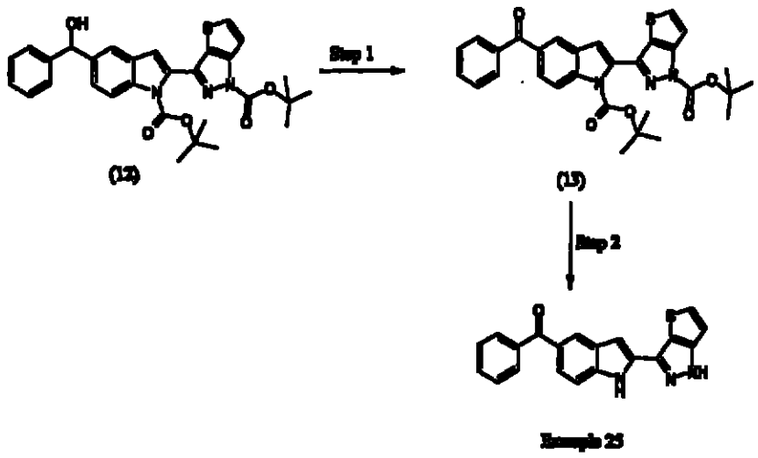
Step2. To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-formyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [100 mg, 0.214 mmol, Intermediate (11)] *in* anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) *is* added phenylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran, 1 mL) at -78°C. The resulting reaction mixture is stirred at the same temperature for 1h then quenched it by the addition of water at 0°C (4 mL). The reaction mixture is extracted three times with ethyl acetate (30 mL). Combined ethyl acetate phases are washed with brine, dried over sodium sulfate and filtered. Evaporation of the solvent in vacuo yielded 2-(1-tert-

butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(hydroxy-phenyl-methyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [99mg, 85%, Intermediate (12)] as a white foam; LC/MS: (M+H, 546).

Step 3. The mixture of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(hydroxy-phenyl-methyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [99 mg, 0.181 mmol, Intermediate (12)] in tetrahydrofuran (2 mL) and KOH (1M aqueous, 1 mL) is stirred at 60°C under nitrogen for 22 hours. The solvent is removed in vacuo. To this slurry mixture is added water (2 mL) and brought pH to 6 by addition of 2N hydrochloric acid. The product is extracted three times with dichloromethane (20 mL) and the combined extracts are washed with brine then dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 10g silica gel cartridge, eluting with 50 to 100% ethyl acetate gradient in heptane to afford phenyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol [56 mg, 89%, Example 24] as a off-white solid; LC/MS: 346 (M+H), 328 [(M-18)+H]; TLC data: R_f= 0.14 (50% ethyl acetate in heptane).

Example 25

Phenyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanone



Example 25

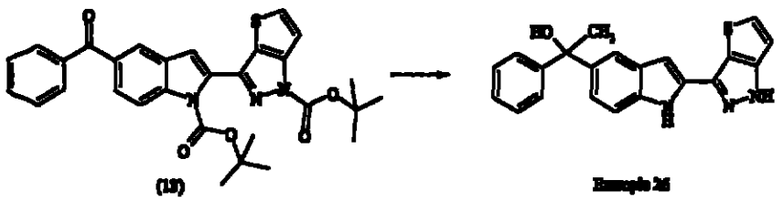
Step 1. To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(hydroxy-phenyl-methyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [640mg, 1.17 mmol, Intermediate (12)] in Dichloromethane (25 mL) is added Dess-Martin Periodinane (677 mg, 1.69 mmol) and stirred at room temperature. After 30 minutes water (5 mL) is added and stirred for 10 minutes. The reaction mixture is diluted with dichloromethane (50 mL) and washed twice with a mixture of 10% $Na_2S_2O_3$/saturated $NaHCO_3$ (5 mL), $NaHCO_3$ (10 mL), water (10 mL), brine

and dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 35g silica gel cartridge, eluting with 30% ethyl acetate /Heptane to afford 5-benzoyl-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [440 mg, 69%, Intermediate (13)] as a white solid; LC/MS: 544 (M + H).

Step 2. A mixture of 5-benzoyl-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [122 mg, 0.224 mmol, Intermediate (13)] in tetrahydrofuran (9 mL) and 1M KOH(aqueous, 2 mL) is heated at 60°C oil bath overnight. The solvent is removed and added water (5 mL). The water layer is neutralized with 3N hydrochloric acid and extracted three times with ethyl acetate (20mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 10g silica gel cartridge, eluting with 50 to 100% ethyl acetate gradient in heptane to afford phenyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanone (58 mg, 75%, Example 25) as a pale yellow solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.38 (1H, s), 12.09 (1H, s), 8.05 (1H), 7.78 (8H, m), 7.23 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.87 (1H); LC/MS: 344 (M + H).

Example 26

1-Phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol



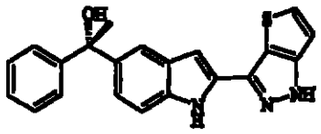
(13) Example 26

To a solution of 5-benzoyl-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (13)] in anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added methylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran, 0.8 mL) at –78°C. Stirred under nitrogen for 30 minutes. Added another 0.88 mL of methylmagnesium bromide and let the reaction warm to room temperature slowly. After overnight water/saturated ammonium chloride (2 mL) is added at 0°C and extracted twice with ethyl acetate (25 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 10g silica gel, eluting with 30 to 50% ethyl acetate gradient in heptane to afford 1-phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol (56mg, 71%,

Example 26) as a beige solid; *LC/MS*: 360 (M+H); ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.20 (1H, s), 11.45 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.25 (6H, m), 6.59 (1H, s), 5.53 (1H, s), 1.86 (3H, s).

Example 27

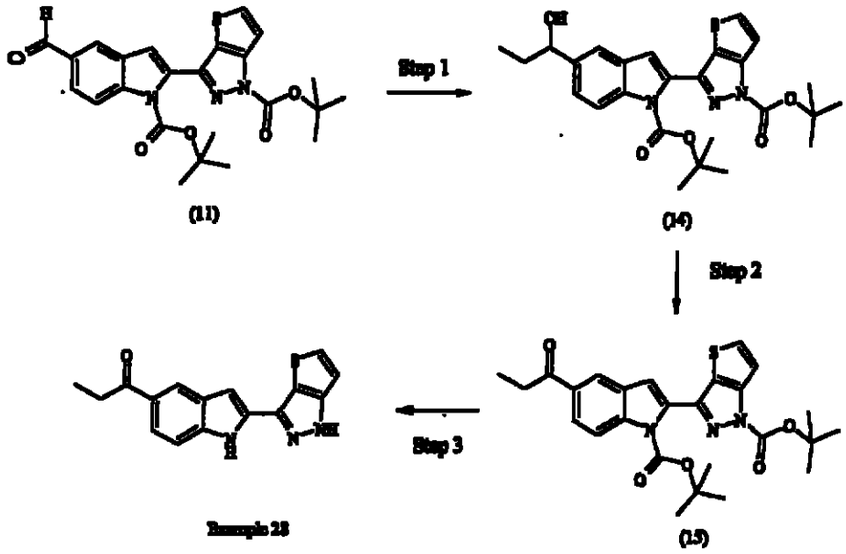
(S)-1-Phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol



The racemic 1-phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol (45 mg, Example 26) is purified by chiral HPLC (Column: chiralcel OD, 4.6 mmID x 250 mm, 10 micron. Mobile phase: 55% ethanol with 1 mmol ammonium trifluoroacetate and 45% heptane with 1mmol ammonium trifluoroacetate) and the desired eluent fractions are concentrated and lyophilized to afford one of the enantiomers of 1-Phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol (11 mg) as a white solid; chiral HPLC retention time 10.96 minutes at 215 nm.

Example 28

1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-one



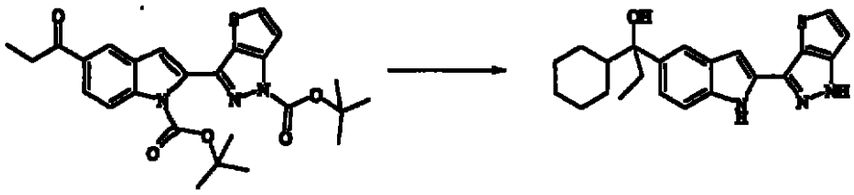
Step 1. By proceeding in a manner similar to that described in Step 2 of Example 24 but substituting ethyl magnesium bromide for phenylmagnesium bromide there is prepared 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(1-hydroxy-propyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [73%, Intermediate (14)] as a white solid.

Step2. By proceeding in a manner similar to that described in Step 1 of Example 25 but substituting 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(1-hydroxy-propyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (14)]for 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(hydroxy-phenyl-methyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (12)] there is prepared 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-propionyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [73%, Intermediate (15)] as a white solid.

Step 3. By proceeding in a manner similar to that described in Step 2 of Example 25 but substituting 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-propionyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (15)] for 5-benzoyl-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (13)] there is prepared 1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-one [94%, Example 28] is isolated as white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.34 (1H, s), 11.98 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.77 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.79 (1H, s), 3.07 (2H, q, -CH_2CH_3), 1.13 (3H, t, -CH_3); LC/MS: 296 (M + H).

Example 29

1-Cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol



(15) Example 29

A solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-propionyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [400 mg, 0.807 mmol, Intermediate (15)] in anhydrous tetrahydrofuran (20 mL) is cooled to –78°C under nitrogen. To it is added cyclohexyl

magnesium bromide (2M in tetrahydrofuran, 1 mL). After stirring for 20 minutes, the cooling bath is removed and the reaction temperature is brought to room temperature over 20 minutes. The reaction mixture is cooled to 0°C and quenched with the addition of saturated ammonium chloride (6 mL) followed by water (20 mL). The aqueous layer is extracted three times with ethyl acetate (40 mL). The combined extracts are washed with brine and dried over sodium sulfate and filtered over 5g silica gel cartridge and washed the cartridge with ethyl acetate(20 mL). The filtrate is removed in vacuo to afford alcohol (520 mg) as an orange foam.

The orange foam (520 mg, 0.862 mmol) is dissolved in tetrahydrofuran (15 mL) and treated with 1M KOH (aqueous, 15 mL) and heated at 70°C oil bath overnight. The solvent is removed, water added and neutralized with 3N hydrochloric acid. The product is extracted three times with ethyl acetate (20 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography (10g silica gel cartridge, 50% ethyl acetate /heptane) gave 1-cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol (150 mg, 46%, Example 29) as a cream solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.21 (1H, s), 1 1.41 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.53 (1H), 7.29 (1H), 7.20 (1H), 7.11 (1H), 6.59 (1H), 4.21 (1H, OH), 1.91 (3H, br m), 1.78 (1H, br d), 1.68 (3H, br t), 1.39 (1H, br d), 1.25 – 0.87 (5H, m), 0.63 (3H, t); LC/MS: 380 (M+H).

Example 30

1-Cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol, enantiomer 1

The racemic mixture 1-cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol (145 mg, Example 29) is purified by chiral HPLC (Column: chiralcel OJ. Mobile phase: 40 % heptane/60 % ethanol/0.05 % DEA) and the desired eluent fractions are concentrated and lyophilized to afford chiral alcohol 1-cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol, enantiomer 1 [51 mg, Example 30] as a white solid; chiral HPLC retention time 12.57 minutes at 215 nm; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.22 (1H, s), 11.39 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5 Hz), 7.53 (1H, s), 7.32 (1H, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.11 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.21 (1H, s, OH), 1.87 (3H, br m), 1.71 (1H, br d), 1.59 (3H, br t), 1.18 (1H, br d), 1.18 – 0.87 (5H, m), 0.63 (3H, t); LC/MS: 380 (M+H).

Example 31

1-Pyridin-2-yl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol

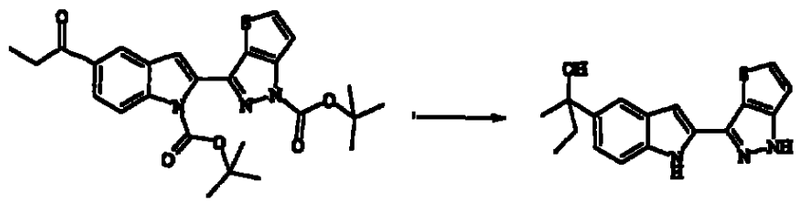


Example 28 Example 31

To a solution of 2-bromopyridine (224 mg, 1.42 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (2 mL) is added n-BuLi (1.6 M in hexane, 0.95 mL, 1.52 mmol) at –78°C under nitrogen. After stirring for 20 minutes, to it is added a solution of 1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-one (140 mg, 0.473 mmol, Example 28) in anhydrous tetrahydrofuran (4 mL) drop wise. After 30 minutes, the cooling bath is removed and continued stirring at ambient temp for 30 minutes. The reaction is quenched by the addition of saturated ammonium chloride (4 mL) followed by water (4 mL). The reaction mixture is extracted with ethyl acetate (120 mL). Ethyl acetate phase is washed with water, brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography (10g silica gel cartridge, 30 – 60% ethyl acetate gradient in heptane) afforded product. It is then dissolved with minimum amount of methanol and triturated with water to give 1-pyridin-2-yl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol (171 mg, 31%, Example 31) as a beige solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.195 (1H, s), 11.417 (1H, s), 8.472 (1H, d), 7.742 – 7.661 (4H, m) 7.259 –7.166 (4H, m), 6.59 (1H, s), 5.697 (1H, s, OH), 2.361 (2H, m), 0.785 (3H, t); LC/MS: 375 (M+H).

Example 32

2-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol

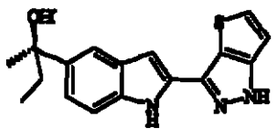


(15) Example 32

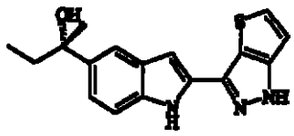
A solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-propionyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [450 mg, 0.908 mmol, Intermediate (15)] in anhydrous tetrahydrofuran (25 mL) that is cooled to –78°C is added methylmagnesium bromide (1M in tetrahydrofuran, 3 mL) via syringe under nitrogen. After stirring for 30 minutes cooling bath is removed and brought the reaction to room temperature. The reaction is cooled to –78°C then additional 5 mL of methyl magnesium bromide is added. After 30 minutes, the cooling bath is removed and reaction temperature is brought to room temperature. After 4 hours, it is quenched by the addition of saturated ammonium chloride (6 mL). After stirring for 10 minutes, water (20 mL) is added and extracted three times with ethyl acetate (40 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography (35g silica gel cartridge, 1:1 ethyl acetate /heptane) afforded 2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol [148 mg, 52%, Example 32] as a white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.204 (1H, s), 11.402 (1H, s), 7.743 (1H, d), 7.595 (1H, s), 7.333 – 7.192 (3H, m), 6.598 (1H, s), 4.658 (1H, s, OH), 1.728 (2H, q), 1.461 (3H, s), 0.702 (3H, t); LC/MS: 312 (M+H).

Example 33A & Example 33B

(R)-2-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol and (S)-2-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol



and



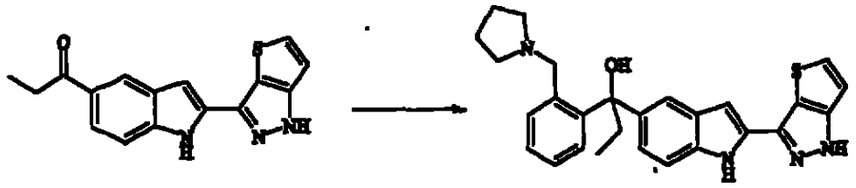
Example 33A Example 33B

The racemic mixture 2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol [Example 32] is purified by chiral HPLC (Column: chiralcel OJ. Mobile phase: 40 % heptane/60 % ethanol/0.05 % DEA) and the desired eluent fractions are concentrated and lyophilized to afford (R)-2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol and (S)-2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol isomers. One isomer has chiral HPLC retention time 11.52 minutes at 254 nm; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.21 (1H, s), 11.40 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.58 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, m), 6.59 (1H, s), 4.65

(1H, s), 1.73 (2H, q), 1.44 (3H, s), 0.70 (3H, t); LC/MS 312 (M+H)] and the other isomer has chiral HPLC retention time 14.35 min at 254 nm; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.23 (1H, s), 11.41 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.60 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, m), 6.61 (1H, s), 4.67 (1H, s), 1.77 (2H, q), 1.46 (3H, s), 0.72 (3H, t); LC/MS 312 (M+H)].

Example 34

1-(2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol

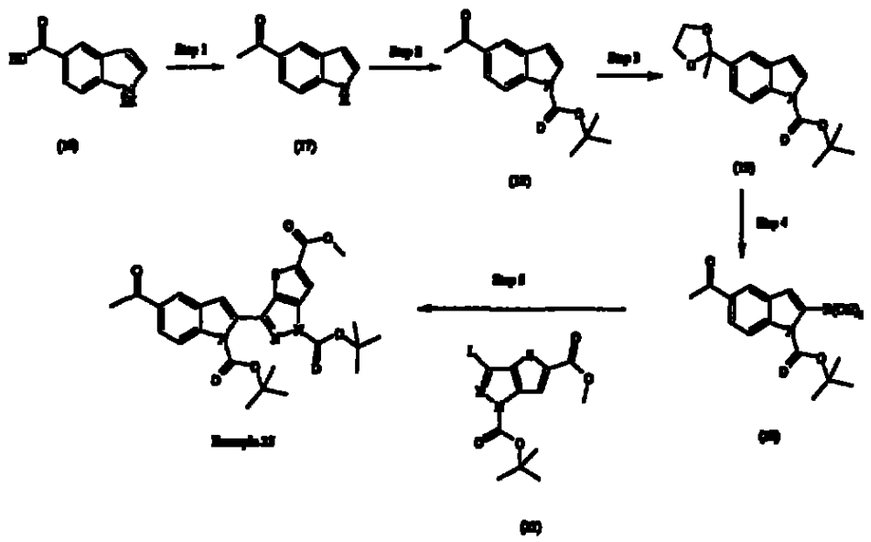


Example 28 Example 34

To cooled (-40°C) solution of 1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl)-propan-1-one (110 mg, 0.372 mmol, Example 28) in anhydrous tetrahydrofuran (2 mL) is added (2-(1-pyrrolidinylmethyl)phenyl)magnesium bromide (0.25 M in tetrahydrofuran) under nitrogen. After 1h, the cooling bath is removed and the reaction temperature brought to room temperature. After overnight it is quenched by the addition of saturated ammonium chloride (2 mL). The resulting precipitate is dissolved with water and extracted three times with ethyl acetate (2 mL). The combined extracts are washed with brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography (10 silica gel cartridge, 1:1 ethyl acetate/heptane) afforded 1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol (50mg, Example 34) as white powder; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.22 (1H, s), 11.48 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.74 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.41 (1H, t), 7.39 –7.25 (4H, m), 6.93 (1H, d), 6.59 (1H, s), 2.68 (1H, d), 2.45 (2H), 2.25 (4H), 2.08 (1H), 1.74 (4H, m), 0.75 (3H, t); LC/MS: 457 (M+H).

Example 35

3-(5-Acetyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl)-thieno[3,2-c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 5-methyl ester



Step 1. To a solution of indole-5-carboxylic acid [10g, 62.05 mmol, Intermediate (16)] in anhydrous tetrahydrofuran (1000 mL) is added methyl lithium (1.6M in diethyl ether, 150 mL) drop wise over 60 minutes periods. The resulting precipitate is stirred at ambient temp for 40 hours.

The reaction is cooled to 0°C and quenched by the cautious addition of water (5 mL) until boiling stopped. The solvent is removed in vacuo and the slurry mixture is partitioned between dichloromethane (500 mL) and water (100 mL). Dichloromethane layer is washed with 1N hydrochloric acid (20 mL), saturated $NaHCO_3$ (20 mL), brine and dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 110 g silica gel cartridge (30 to 50% ethyl acetate gradient in heptane) to afford 1-(1H-indol-5-yl)-ethanone [5.0g, 50.6%, Intermediate (17)] as colorless oil. Oil solidified on standing; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.846 (1H, br s), 8.356 (1H, s), 7.917 (1H, d), 7.449-7.297 (2H, m), 6.690 (1H), 2.713 (3H, s); LC/MS: 160 (M + H).

Step 2. To a solution of 1-(1H-indol-5-yl)-ethanone [5g, 31.41 mmol, Intermediate (17)] and 4-(dimethylamino)pyridine (39.4 mg) in tetrahydrofuran (60 mL) is added di-tert-butyl-dicarbonate (1M in tetrahydrofuran, 32 mL) drop wise at 0°C over 55 minutes. Stirred 10 minutes then water (30 mL) is added and the product extracted three times with ethyl acetate (50 mL). The combined ethyl acetate layers are washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 110g silica gel cartridge (15 - 20% ethyl acetate gradient in heptane) afforded 5-acetyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.28g, 81%,

Intermediate (18)] as colorless oil. Oil solidified on standing; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.201 (2H), 7.966 (1H), 7.657 (1H), 6.661 (1H), 2.672 (3H), 1.701 (9H); LC/MS: 260 (M+H).

Step 3. A mixture of 5-acetyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [4.85g, 18.70 mmol, Intermediate (18)], ethylene glycol (5.0 g), pyridinium *p*-toluenesulfonate (100 mg) in benzene (35 mL) is refluxed under N_2 with a Dean-Stark trap for 24 hours. To this resulting dark reaction mixture is added solid $NaHCO_3$ (2.5 g). After stirring for 15 minutes, it is filtered under suction and washed three times with ethyl acetate (30 mL). The filtrate is washed twice with water (10 mL) and dried over sodium sulfate. The crude is chromatographed on 10g silica gel cartridge (heptane then 10% ethyl acetate in heptane) afforded 5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (19)] as colorless oil; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.128 (1H, d), 7.706 (1H, s), 7.625 (1H), 7.475 (1H, dd), 6.591 (1H, d), 4.106 (2H, m), 3.843 (2H, m), 1.742 (3H, s), 1.703 (9H, s); LC/MS: 304 (M + H).

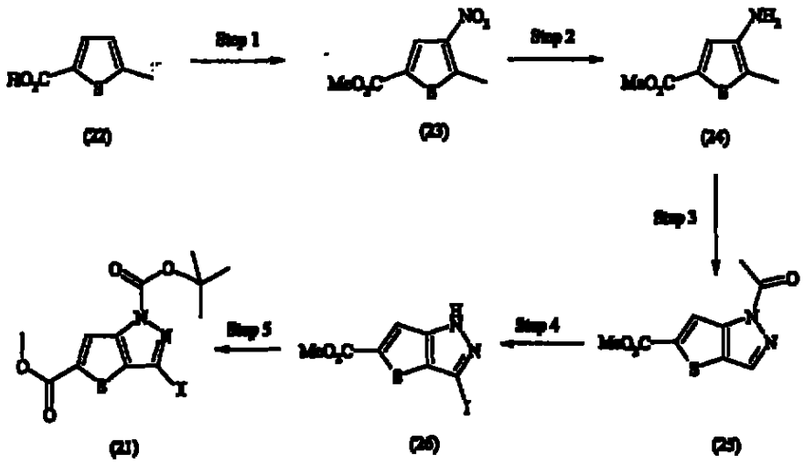
Step 4. To a solution of 5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [4.96 g, 16.35 mmol, Intermediate (19)] in anhydrous tetrahydrofuran (20mL) is added triisopropyl borate (4.61g, 24.51 mmol) and cooled to 0°C under N_2. To it is added LDA (1.8 M in heptane/tetrahydrofuran /ethylbenzene, 14 mL) drop wise at 0°C over 40 minutes periods. After another 35 minutes, the reaction is quenched by the addition of aqueous 2N hydrochloric acid at 0°C. The white solid precipitated is slowly acidified with 3N hydrochloric acid till pH = 3. The mixture became solution which is extracted twice with ethyl acetate (100 mL). The combined ethyl acetate phases are dried over sodium sulfate and filtered. The solid crude is triturated with acetonitrile and water to obtain 5-acetyl-2-methyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.76g, 96%, Intermediate (20)] as light yellow solid; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8.30 (2.67, 3H), 8.18 (1H, d), 7.90 (1H, d), 6.78 (1H, s), 2.61 (3H, s), 1.62 (9H, s); LC/MS: ESI$^+$ 304 (M + H)
Alternatively, the crude can be purified by chromatography on silica gel by elution with ethyl acetate in heptane.

Step 5. In a Smith process vial (10 – 20 mL capacity) is placed 5-acetyl-2-methyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (436 mg, 1.44 mmol, Intermediate (20)], 3-iodo-thieno[3,2-

c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 5-methyl ester [392 mg, 0.960 mmol, Intermediate (21)], [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium with dichloromethane adduct (78 mg, 0.0955 mmol), cesium carbonate (938 mg, 2.88 mmol) and a mixture of 1,4-dioxane/water (10:2 mL). The reaction tube is filled with N_2 and sealed using capping device. The reaction mixture is heated at 90°C via microwave (Personal chemistry optimizer) for 10 minutes. Water is pipetted out and added solid sodium sulfate. The organic phase is directly loaded onto 10g silica gel cartridge and chromatographed on 35g silica gel cartridge (20 – 30% ethyl acetate gradient in heptane) to afford 3-(5-acetyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl)-thieno[3,2-c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 5-methyl ester (230 mg, Example 35) as white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 8.388 (1H, s), 8.199 (1H), 8.055 (1H), 7.901 (1H, s), 7.339 (1H, s), 3.914 (3H, s), 2.662 (3H, s), 1.671 (9H, s), 1.365 (9H, s); LC/MS: 540 (M+H).

Intermediate (21)

3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 5-methyl ester used in Step 5 of Example 35 was prepared as follows:



Step 1. 5-Methyl-4-nitro-thiophene-2-carboxylic acid is prepared according to Snider et al. (H. R. Snider and L. A. Carpino, J. F. Zack, Jr., J. F. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, *79*, 2556-2559) from commercially available 5-methylthiophene-2-carboxylic acid and is esterified according to known processes (P. Cogolli, F. Maiolo, L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, *J.Chem. Soc., Perkin I*, 1980, 1331-1335; V.M. Colburn, B. Iddon, H. Slmschitzky, *J. Chem.*

Soc., Perkin I, 1977, 2436-2441) to obtain 5-methyl-4-nitro-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester [Intermediate (23)].

Step 2. 5-Methyl-4-nitro-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester [15.09 g., 75.0 mM, Intermediate (23)] is dissolved in ethyl acetate (200 mL) to which 10% palladium on charcoal (1.03 g) is added and the mixture is shaken under 50 psi of hydrogen. The catalyst is removed by filtration and the solvent is removed leaving 4-amino-5-methyl-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester [12.82 g., 99.8%, Intermediate (24)] as a yellow solid; MS 171.9 (100%, M + 1).

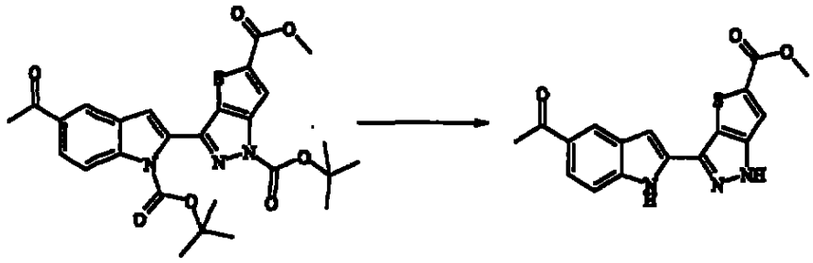
Step 3. A magnetically stirred mixture of potassium acetate (4.52 g, 46.1 mM) in toluene (100 mL) containing 4-amino-5-methyl-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester [12.8 g, 74.7 mM, Intermediate (24)] is warmed to dissolve the amine. Acetic anhydride (13.8 mL, 124.9 mM) is added to this mixture and it is heated in an oil bath. Isoamyl nitrite (9.73 mL, 72.4 mM) is added over 30 minutes. Heating at 93°C is continued overnight. The cooled mixture is diluted with ethyl acetate (100 mL), filtered and the filtrate is concentrated to a black solid which is purified by chromatography, eluting with heptane-25% ethyl acetate, heptane-35% ethyl acetate, heptane-40% ethyl acetate, heptane-50% ethyl acetate, heptane-60% ethyl acetate. Fractions containing pure product are combined and concentrated to afford 1-acetyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [9.74 g, 49.3%, Intermediate (25)].

Step 4. To a suspension of 1-acetyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [1.3 g, 5.79 mmol, Intermediate (25)] in methanol (30 mL) is added sodium methoxide (25 wt% in methanol). The resulting solution mixture is stirred at 60°C oil bath for 20 minutes. The oil bath is removed and stirred for 5 minutes. To this is added a solution of iodine (1.76g, 6.93 mmol) in dimethyl formamide (2 mL). The reaction mixture then heated to 60°C for 1 hour. The solvent is removed in vacuo. The crude is partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL) and aqueous layer is further extracted with twice ethyl acetate (25 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine, dried over sodium sulfate and filtered. The solvent is removed in vacuo to give 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [1.58g, 89%, Intermediate (26)] as light yellow solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.80 (1H, brs, NH), 7.947 (1H, s), 3.870 (3H, s).

Step 5. To a mixture of 3-Iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [1.5g, 4.87 mmol, Intermediate (26)] in tetrahydrofuran (120 mL) is added 4(dimethylamino)pyridine (8 mg) and di-tert-butyl-dicarbonate (1M in tetrahydrofuran, 5.3 mL) dropwise at room temperature. After stirring for 30 minutes, the solvent is removed in vacuo. The solid is suspended in a mixture of ethyl acetate, heptane and methanol and stirred for a while. The solid is filtered and vacuum dried to give 3-Iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 5-methyl ester [1.72 g, 87%, Intermediate (21)] as off-white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 6.880 (1H, s), 3.900 (3H, s), 1.633 (9H, s); LC/MS: 409 (M + H).

Example 36

3-(5-Acetyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester

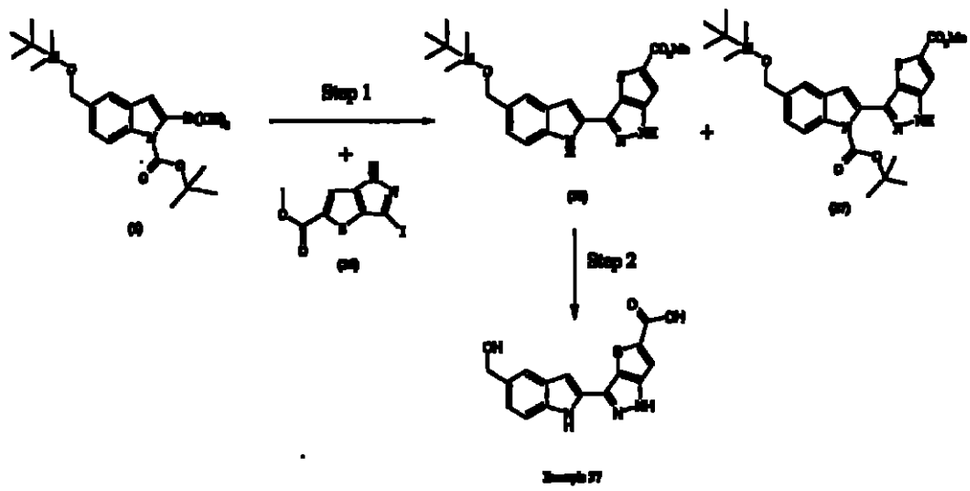


Example 35 Example 36

A solution of 3-(5-acetyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl)-thieno[3,2-c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 5-methyl ester (115 mg, 0.213 mmol, Example 35) in tetrahydrofuran (5 mL) is treated with 2N hydrochloric acid (aqueous, 3 mL) and heated at 70°C for 17 hours. The reaction is cooled to room temperature and neutralized with Na_2CO_3 (aqueous). The aqueous phase is extracted three times with ether (10 mL). Combined ether phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography on 10g silica gel cartridge (50 – 70% ethyl acetate gradient in heptane) afforded 3-(5-acetyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester (15 mg, Example 36) as white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.82 (1H, s), 12.13 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.50 (1H, d), 6.90 (1H, s), 3.91 (3H, s), 2.61 (3H, s); LC/MS: 340 (M+H).

Example 37

3-(5-Hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid



Example 27

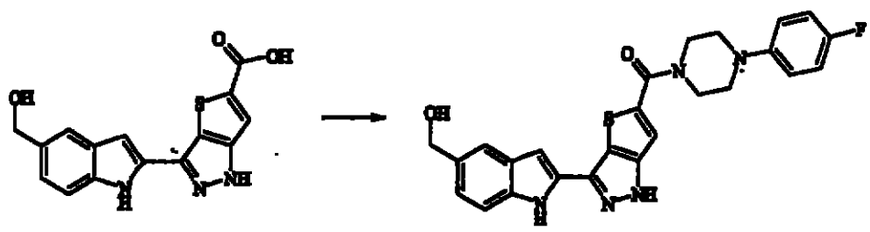
Step 1. In two separate Smith process vials (10- 20 mL capacity) are added 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [420 mg, 1.36 mmol, Intermediate (26)], 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indole-2-boronic acid 1-carboxylic acid tert-butyl ester [912 mg, 2.25 mmol, Intermediate (8), prepared as described in Example 1-4 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861], potassium carbonate (2M, aqueous, 2.25 mL) tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (87 mg, 0.0752 mmol), and a mixture of toluene/ethanol (9:3 mL). The reaction tube is filled with N_2 and sealed using capping device. The reaction mixture is heated to 120°C using microwave (Personal chemistry optimizer) for 900 seconds. After reactions are over combined them into a flask, diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed twice with water (10 mL), brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography on 35g silica gel cartridge (30 – 50% ethyl acetate gradient in heptane) gave two major fractions. The higher rising R_f fractions are combined and evaporated solvent in vacuo to give 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-(5-methoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [653 mg, Intermediate (27)] as light yellow solid. LC/MS: 542 (M+H). The lower rising R_f fractions are combined and evaporated in vacuo to give product 3-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [253 mg, Intermediate (28)] as light yellow solid; LC/MS: 442 (M + H).

Step 2. To a solution of 3-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester (1.0 g, 2.26 mmol, intermediate 28) in

tetrahydrofuran (20 mL) is added sodium hydroxide (500 mg) and water (7 mL) and heated at 60°C oil bath for 16 hours. To it is added water and adjusted pH to 4 with 2N hydrochloric acid. The product is extracted with three times ethyl acetate (50 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography using silica gel (ethyl acetate then 10% methanol in ethyl acetate) afforded oil. The oil is dissolved in methanol and triturated with water to give 3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (286 mg, 91%, Example 37) as beige solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.572 (2H, br s), 11.570 (1H, s), 7.817 (1H), 7.509 (1H, s), 7.381 (1H, d), 7.104 (1H, d), 6.677 (1H, s), 5.004 (1H, OH), 4.550 (2H, CH_2OH); LC/MS: 313 (M + H).

Example 38

[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl]-methanone



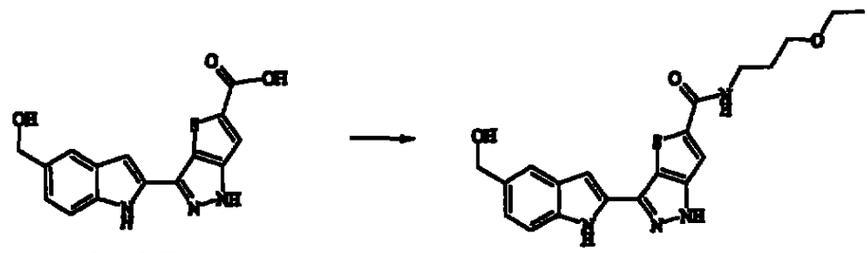
Example 37 Example 38

To a solution of 3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid [124 mg, 0.396 mmol, Example (37)] in dimethyl formamide (5 mL) is added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (91 mg, 0.474 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (54 mg, 0.399 mmol). After stirring for 10 minutes, to it is added diisopropylethylamine (0.138 mL) and 1-(4-fluorophenyl)piperazine (79 mg, 0.438 mmol). The resulting yellow solution mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is diluted in ethyl acetate (60 mL) and washed with water (3x10mL), brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography on silica gel (50% ethyl acetate/heptane then ethyl acetate) gave solid. The solid is redissolved in methanol and triturated with water to give [4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl]-methanone [110 mg, 56%, Example (38)] as cream solid, mp = 156-158°C; ^{1}H NMR

[$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.490 (1H, s), 11.59 (1H, s), 7.563 (2H), 7.356 (1H), 7.109 – 6.985 (5H, m), 6.648 (1H), 5.004 (1H, t, OH), 4.553 (2H, d, OCH_2), 3.856 (4H, br s), 3.208 (4H, br peak); LC/MS: 476 (M + H).

Example 39

3-(5-Hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (3-ethoxy-propyl)-amide

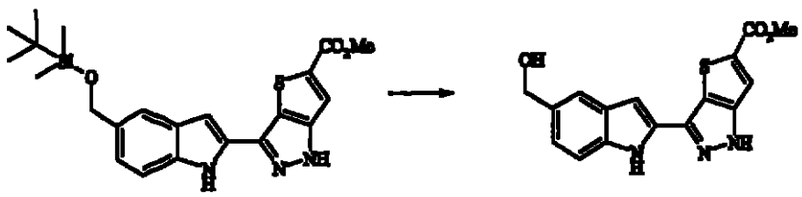


Example 37 Example 39

To a mixture of 3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid [159 mg, 0.507 mmol, Example 37], 1-hydroxybenzotriazole (116 mg, 0.858 mmol), PS-carbodiimide (1.2 mmol/g, 845 mg) in Dichloromethane (8 mL) and dimethyl formamide (2 mL) is stirred at room temperature for 25 minutes before addition of 3-ethoxypropylamine (45mg, 0.436 mmol). After 4 h, PS-trisamine (4.03 mmol/g, 500 mg) is added and stirred for 6 hours. The reaction mixture is filtered and the resin washed under suction with Dichloromethane (3x15 mL). The filtrate is evaporated in vacuo. The crude is purified by chromatography on 10g silica gel cartridge (ethyl acetate then 1% methanol in ethyl acetate) to give thick semi solid. It is redissolved in methanol and triturated with water to give 3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (3-ethoxy-propyl)-amide [30 mg, Example 39] as pale yellow solid; ^1H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.490 (1H, s, NH), 11.56 (1H, NH, s), 8.70 (1H, t), 7.88 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.10 (1H, s), 6.66 (1H, s), 5.01 (1H, t, OH), 4.55 (2H, $HOCH_2$-), 3.44 (6H, m), 1.80 (2H), 1.12 (3H, t); LC/MS: 399 (M + H).

Example 40

3-(5-Hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester

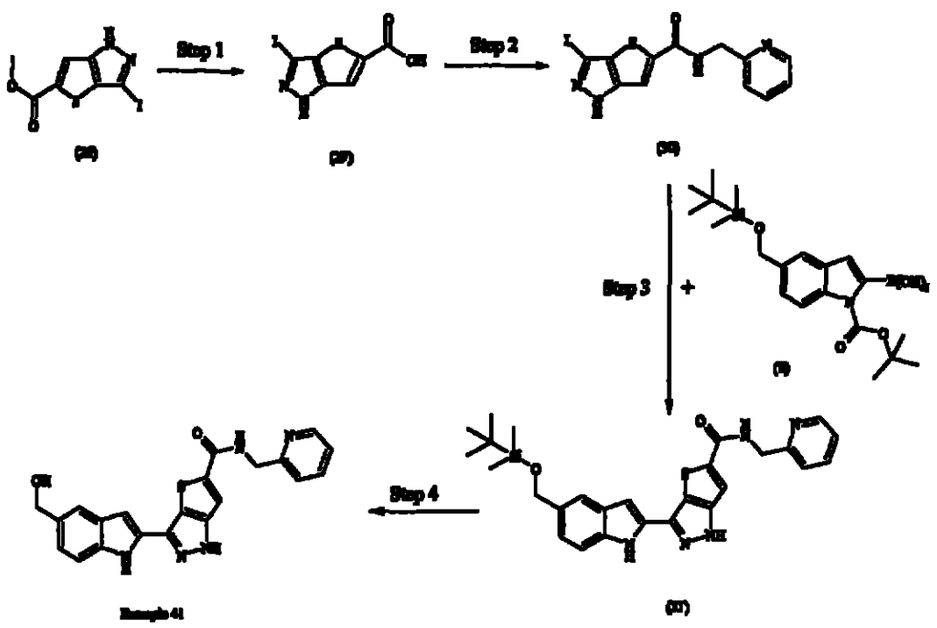


(28) Example 40

A solution of 3-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [192 mg, 0.435 mmol, Intermediate (28)] is dissolved in tetrahydrofuran (10 mL) and treated with tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in tetrahydrofuran, 0.52 mL) and stirred overnight. The reaction mixture is diluted in ethyl acetate and washed with water, brine and dried over sodium sulfate. The residue is chromatographed on 10g silica gel cartridge (50% ethyl acetate in heptane then ethyl acetate) to obtain solid. Recrystallization from ethyl acetate and heptane afforded 3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [90 mg, 73%, Example 40] as beige solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.66 (1H, s), 11.60 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.68 (1H, s), 5.75 (1H, br s, OH), 4.54 (2H, s, -CH_2OH), 3.90 (3H, s, -CO_2CH_3); LC/MS 328 (M+ + H).

Example 41

3-(5-Hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide



Step 1. To a solution of 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester [4.5g, 14.60 mmol, Intermediate (26)] in tetrahydrofuran (90 mL) is added potassium hydroxide (2.83 g, 50.44 mmol) and water (20 mL). The resulting reaction mixture is heated at 60°C oil bath under for 2 hours. The solvent is removed in vacuo and dissolved crude in water (20 mL). The water layer is acidified using 2N hydrochloric acid till pH is 5. White solid precipitated are collected and rinsed with water. The filtrate is extracted three times with ethyl acetate (50 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over magnesium sulfate and filtered. Combined solids and stirred in heptane and filtered to obtain 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid [2.15g, 50%, Intermediate (29)] as white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.711 (1H, s), 7.832 (1H, s); LC/MS: 294 (M + H).

Step 2. A mixture of 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1.05g, 3.57 mmol, Intermediate (29)], 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (821 mg, 4.28 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (482 mg, 3.57 mmol) in dimethyl formamide (45 mL) is stirred at room temperature for 10 minutes. To it is added diisopropylethylamine (1.3 mL, 7.46 mmol) followed by a solution of 2-(aminomethyl)pyridine (425 mg, 3.93 mmol) in dimethyl formamide (2 mL). After stirring overnight, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate (200 mL) and washed water, brine and dried over sodium sulfate. The residue is

chromatographed on 35g silica gel cartridge (ethyl acetate and 10% methanol in ethyl acetate) to give 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide [1.08g, 79%, Intermediate (30)] as a light yellow solid; LC/MS: 385 ($M+H$); ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.67 (1H, s), 9.35 (1H, t), 8.53 (1H), 8.01 (1H), 7.80 (1H), 7.36 (1H, d), 7.28 (1H), 4.58 (2H, d).

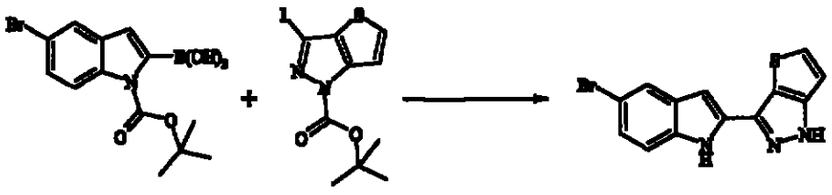
Step 3. In a Smith process vial (10-20 mL capacity) is added 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide [255 mg, 0.664 mmol, Intermediate (30)], 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indole-2-boronic acid 1-carboxylic acid tert-butyl ester [404 mg, 0.997 mmol, Intermediate (8), prepared as described in Example 1-4 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861], tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (77mg, 0.0666 mmol), potassium carbonate (2M aqueous, 1 mL) and toluene/ethanol (6:3 mL). The reaction tube is filled with N_2 and sealed using capping device. The resulting reaction mixture is heated to 120°C using a microwave (Personal chemistry optimizer) for 1020 s. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (50 mL), washed twice with water (10 mL), brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography using 10 silica gel cartridge (50 ethyl acetate in heptane, ethyl acetate then 10% methanol in ethyl acetate) afforded 3-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide [397 mg, Intermediate (31)] as yellow oil.

Step 4. To a solution of 3-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide [258 mg, 0.498 mmol, Intermediate (31)] in tetrahydrofuran (10 mL) is added tetrabutylammonium fluoride (1.0 M in tetrahydrofuran, 0.6 mL) and stirred at room temperature for 16 hours. Water is added and extracted three times with ethyl acetate (30 mL). The combined ethyl acetate phases are washed with brine and dried over sodium sulfate. Purification by chromatography on 10g silica gel cartridge (9:1 ethyl acetate in methylene chloride then 8:1:1 ethyl acetate/methylene chloride/methanol) afforded 3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide [85 mg, 43%, Example 41] as a white solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.51 (1H, s, NH), 11.545 (1H, s, NH), 9.358 (1H, C(O)NH, t, $J = 5.7$ Hz), 8.533 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 7.990 (1H, s), 7.808 (1H, m), 7.503 (1H, s), 7.387 – 7.266 (3H,

m), 7.097 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.663 (1H, s), 5.021 (1H, OH, t, J = 5.7 Hz), 4.612 (2H, d, J = 6 Hz), 4.551 (2H, d, J = 5.7 Hz); LC/MS: 404 (M+H).

Example 42

5-Bromo-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole

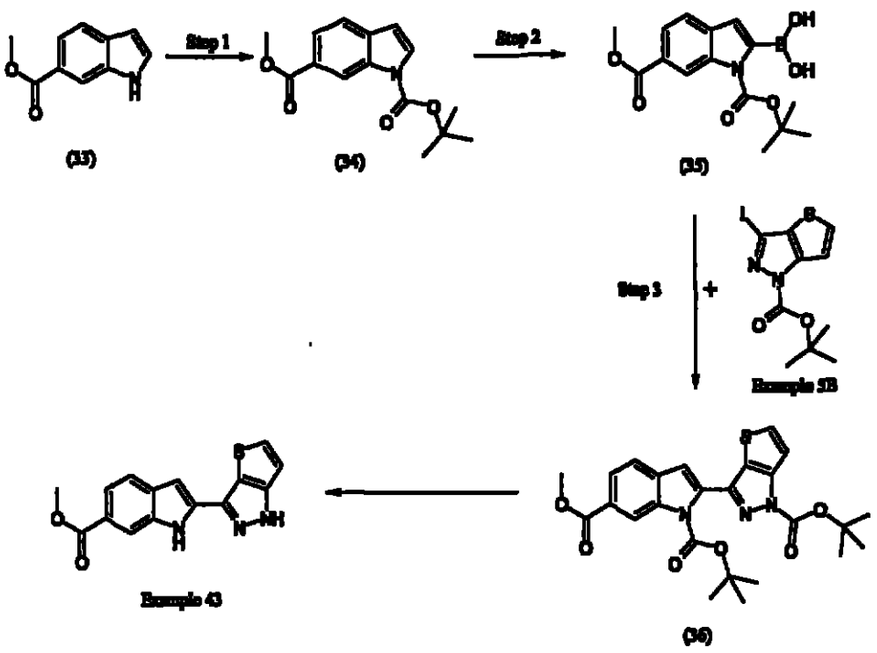


(32) Example 5B Example 42

In a Smith process vial (10 – 20 mL capacity) is placed 5-bromo-2-methyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [290 mg, 1.11 mmol, Intermediate (32) prepared as described in J.Org.Chem 2002, 67, 7551], 3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [250 mg, 0.714 mmol, Example 5B above], [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium with dichloromethane adduct (58 mg, 0.0710 mmol), cesium carbonate (698 mg, 2.14 mmol) and a mixture of 1,4-dioxane/water (13:2 mL). The reaction tube is filled with nitrogen and sealed using capping device. The reaction mixture is heated at 90°C via microwave (Personal chemistry optimizer) for 20 minutes at high absorption. The content is transferred to separate funnel using ethyl acetate (60 mL). The ethyl acetate layer is washed with water (20 mL), brine and then dried over sodium sulfate. The crude is purified using 35g silica gel cartridge (5 to 15% ethyl acetate gradient in heptane) to afford product (280 mg, 49%) as beige solid. The solid (90 mg, 0.174 mmol) is placed in a Smith vial (10 – 20 mL capacity). To it is added potassium carbonate (90 mg) and tetrahydrofuran /methanol/H_2O (10:5:3 mL). The reaction tube is sealed using capping device and heated at 70°C for 10 minutes at normal absorption. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with water, brine and dried over sodium sulfate. The crude is purified using 10g silica gel cartridge (50% ethyl acetate in heptane) to give 5-bromo-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole [44 mg, 80%, Example 42] as light yellow solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.33 (1H, s), 11.80 (1H, s), 7.76 (2H), 7.38 (1H), 7.21 (2H), 6.64 (1H, s); LC/MS: 317 (M + H).

Example 43

2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester



Step 1. To a solution of 1H-Indole-6-carboxylic acid methyl ester [26.65g, 146 mmol, Intermediate (33)] and 4-(dimethylamino)pyridine (230 mg) in anhydrous tetrahydrofuran (490 mL) is added di-tert-butyl-dicarbonate (1M in tetrahydrofuran, 150 mL) drop wise over 40 minute periods. Stirred at room temperature for 100 minutes. The solvent is removed in vacuo and the mixture is redissolved in ethyl acetate (400 mL). The ethyl acetate layer is washed with water (20 mL), 0.5 N hydrochloric acid (20 mL), 10% $NaHCO_3$ (20 mL), water (20 mL), brine and dried over sodium sulfate then filtered over 5g silica gel cartridge. The filtrate is reduced in vacuo to solid. The solid is recrystallized from a mixture of ethyl acetate and heptane to give indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester as a white solid (18.53g). The recrystallisation step is repeated to give a second crop of indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester as a white solid (16.3g). A third crop (5.17g) of indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester is obtained from the mother liquor by silica gel chromatography; total yield of indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester

[40g, 100%, Intermediate (34)]; ^{1}H NMR (oddy) δ 8.886 (1H, s), 7.937 (1H, d), 7.764 (1H), 7.621 (1H, d), 6.636 (1H), 3.972 (3H, s), 1.734 (9H, s); LC/MS: 276 (M+H).

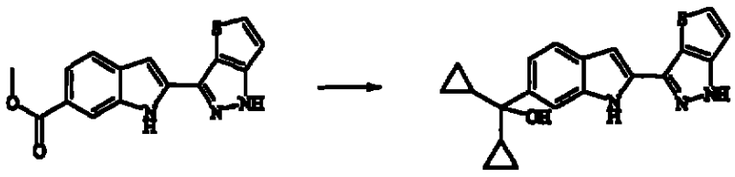
Step 2. A solution of indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester [13.32 g, 48.38 mmol, Intermediate (34)] and triisopropyl borate (13.65g, 72.58 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (200 mL) is cooled to 0°C under nitrogen. To it is added LDA (1.8 M in heptane/ tetrahydrofuran /ethylbenzene, 35 mL) drop wise over 40 minute periods. Stirred at 0°C for 1.5 hours. The reaction is quenched by the addition of 3N hydrochloric acid until pH ~ 4 on pH paper. After stirring at 0°C for 5minutes, the mixture is partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (50 mL). The ethyl acetate layer is washed with brine and dried over sodium sulfate. The residue is purified on 300 g silica gel cartridge (30 to 50% ethyl acetate gradient in heptane then 100% ethyl acetate). The fractions containing higher R_f spot are combined and removed solvent in vacuo to give off-white solid (2.32 g). ^{1}HNMR and M/S confirmed it as recovered starting material, indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester. The fractions containing lower R_f spot are combined and removed solvent in vacuo. The residual solid (14.2g) is triturated with acetonitrile and water to give 6-methoxycarbonyl-1-tert-butoxycarbonyl-indole-2-boronic acid [11.8g, 76.5%, Intermediate (35)] as a beige solid; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 8.764 (1H, s), 8.311 (2H, s, $B(OH)_2$), 7.795 (1H, d), 7.675 (1H, d), 6.713 (1H, s), 3.876 (3H, s), 1.621 (9H, s).

Step 3. A mixture of 6-methoxycarbonyl-1-tert-butoxycarbonyl-indole-2-boronic acid (3.24 g, 10.15 mmol Intermediate (35)], 3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [2.37g, 6.77 mmol, Example 5B above], [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium with dichloromethane adduct (552 mg, 0.676 mmol), cesium carbonate (6.61g, 20.29 mmol) and a mixture of 1,4-dioxane/water (40:10 mL). The resulting mixture is heated at 82°C oil bath for 3 hours under nitrogen. The reaction mixture is poured into ethyl acetate (300 mL). The ethyl acetate layer is washed twice with water (20 mL), brine and dried over sodium sulfate. The crude reaction product is purified on 110 g silica gel cartridge (3% of a mixture of ethyl acetate in methylene chloride and 97% heptane) to afford 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester [1.68g, 50%, Intermediate (36)] as white foam ;^{1}H NMR

[$(CD_3)_2SO$)]: δ 8.975 (1H, s), 8.017 (1H), 7.669 (1H), 7.583 (1H), 7.379 (1H), 7.048 (1H, s), 3.986 (3H, s), 1.736 (9H, s), 1.440 (9H, s); LC/MS: 498 (M + H). A mixture of 1H-thieno[3.2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester or 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3.2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 6-methyl ester, and 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3.2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester material is also isolated (340 mg). 2-(1-Tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3.2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester [Intermediate (36)] is dissolved in methanol/ tetrahydrofuran /water (20 mL, 10:5:3) and treated with potassium carbonate (300 mg). The resulting mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (200 mL) and washed with water, brine and dried over sodium sulfate. The crude is purified on 35 g silica gel cartridge (50% ethyl acetate in heptane then ethyl acetate) to afford 2-(1H-thieno[3.2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester [136 mg, Example 43] as a white powder; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.434 (1H, s), 12.044 (1H, s), 8.093 (1H, s), 7.789-7.631 (3H, m), 7.231 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.752 (1H, s), 3.855 (3H, s); LC/MS: 298 (M + H).

Example 44

Dicyclopropyl-[2-(1H-thieno[3.2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanol



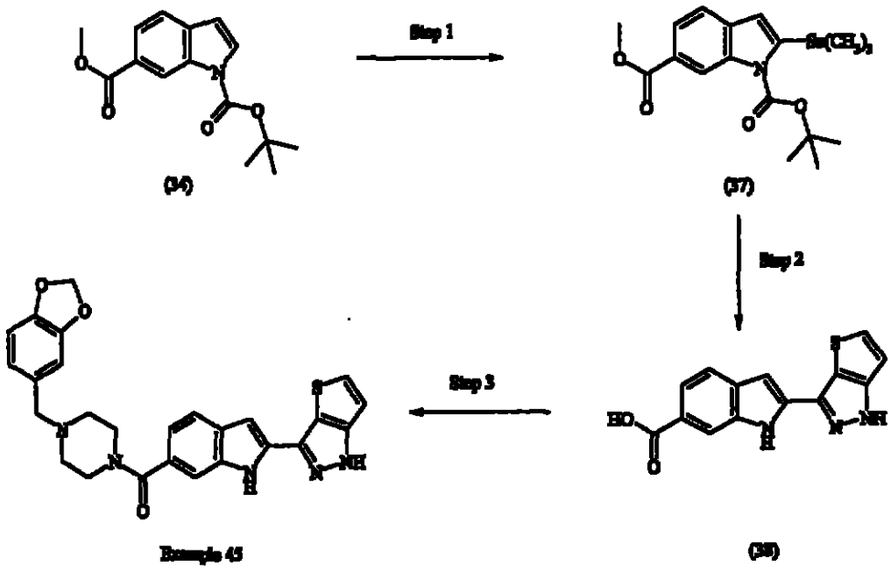
Example 43 Example 44

To a mixture of 2-(1H-Thieno[3.2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester (180 mg, 0.605 mmol, Example 43) in anhydrous tetrahydrofuran (8 mL) is added cyclopropylmagnesium bromide (6.0 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran) at 0°C. The ice bath is removed and the reaction mixture stirred at room temperature for 4 hours. To it is added an additional cyclopropylmagnesium bromide (6 mL, 0.5 M in tetrahydrofuran) and stirred at room temperature overnight. The reaction is not completed (TLC) and added cyclopropylmagnesium bromide (6.0 mL). The solubilized reaction mixture is then stirred overnight. The reaction is quenched at 0°C by the addition of saturated ammonium chloride.

The reaction mixture is partitioned between diethyl ether and water. The diethyl ether layer is washed with brined and dried over magnesium sulfate. The crude is chromatographed on 10g silica gel cartridge (30 – 50% ethyl acetate gradient in heptane) to afford product (120 mg). The product is recrystallized as follows: In a Smith vial, a mixture of solid (120 mg) and ethyl acetate (2 mL) is heated at 70°C using microwave (Personal chemistry optimizer) for 240 seconds at normal absorption. Upon cooling dicyclopropyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanol crystallized as a white solid. mp 110 – 112°C; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.189 (1H, s), 11.440 (1H, s), 7.747 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.631 (1H, s), 7.467 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.249 (2H, m), 6.579 (1H, s), 4.304 (1H, s), 1.225 (2H), 0.581 (2H, m), 0.387 (4H, m), 0.195 (2H, m); LC/MS: 350 (M + H).

Example 45

(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone



Step 1. A solution of lithium diisopropylamide (1.8M, 50.5 ml, 90.9mmol, 2.5eq) was added to a solution of indole- 1,6-dicarboxylic acid, 1-tert-butyl ester-6-methyl ester [10g, 38.4mmol, Intermediate (34)] in tetrahydrofuran (160ml) at –78°C. The resulting mixture was stirred for 2 hours at –78°C before a solution of trimethyltin chloride in tetrahydrofuran (1M, 145.5ml, 4eq)

was added. The resulting solution was warmed to 0°C for 15 minutes and partitioned twice between ethyl acetate (150ml) and aqueous half-saturated ammonium chloride solution (200ml). The organic layers were combined and dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (10% ethyl acetate in heptane) to give trimethyl(indole- 1,6-dicarboxylic acid, 1-tert-butyl ester-6-methyl ester)tin [8.7 g, Intermediate (37)] LC/MS: 440 (M+H); R_T = 2.5 minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 8.8 (1H, t), 7.8 (1H, d), 6.8 (1H, t), 3.9 (3H, s), 1.7 (9H, s).

Step 2. A solution of trimethyl(indole- 1,6-dicarboxylic acid, 1-tert-butyl ester-6-methyl ester)tin [7.5g, 17.1mmol, 2eq, Intermediate (37)] in dioxane (30ml) was added in two equal portions over 2 hours to a solution of 3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [3g, 8.6mmol 1eq, Example 5B above], copper iodide (171mg, 0.43mmol, 0.1eq) and tetrakis(triphenyl-phosphine) palladium (497mg, 0.43mmol, 0.05eq) in dioxane. The mixture was heated to 90°C and stirred for 24 hours. Then the solution was cooled to room temperature and partitioned three times between ethyl acetate (150ml) and a 3:1 mixture of aqueous saturated $NaHCO_3$ solution and brine (300ml). The combined organic layers were washed with brine (250ml), dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was subjected to flash column chromatography (20% ethyl acetate in heptane) and a solution of the crude product (5.45g, a mixture of 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester, 1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester, 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 6-methyl ester, and 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester) in a mixture of tetrahydrofuran and water (50ml, 1:1) was treated with potassium hydroxide (1.1g, 19mmol, 2eq) at 60°C. The reaction mixture was stirred overnight and then cooled to room temperature. To the solution 1N hydrochloric acid was added to make pH around 6. The solid was filtered, washed with water, heptane and dried to afford 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid [3.18g, Intermediate (38)] which was used without further purification. LC/MS: 282 (M-H, negative mode).

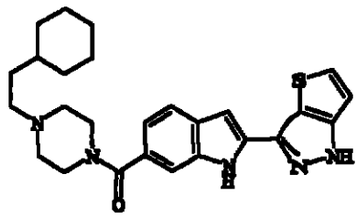
Step 3. The mixture of 2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid [100mg, 1.5eq, Intermediate (38)], PS-DCC (2eq) and HOBT (1.7eq) in DCM (5ml) was shaken for

15minutes. Then 1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazine was added and the reaction mixture was shaken at room temperature overnight. PS-trisamine (4eq) was added and the mixture was shaken at room temperature overnight. The resin was filtered, washed with DCM and the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography (20% ethyl acetate in heptane) affording (4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone [Example 45]. LC/MS: 486 (M+H), R_T = 2.35minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 11.8 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.6 (d, 1E), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, d), 7.0 (d, 1H), 6.8 (2H, m), 6.6 (2H,m).

The following Examples 46 to 51 are prepared by procedures similar to those of the previous example.

Example 46

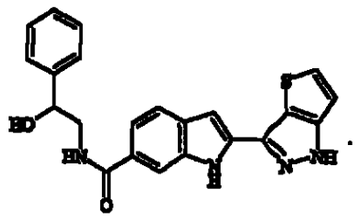
[4-(2-Cyclohexyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone



This compound [LC/MS: 462 (M+H), R_T = 8.7 minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ13.4 (1H, S), 11.8 (1H, S), 7.8 (1H, d), 7.6 (1H, d), 7.4 (1H, s), 7.2 (1H, d),7.0 (1H,d), 6.7 (1H, d), 2.8 (6H,m), 1.6 (4H, m), 0.9-1.3 (13H,m)] is prepared using procedures similar to those of Example 45, substituting 1-(2-cyclohexyl-ethyl)-piperazine for 1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazine in step 3.

Example 47

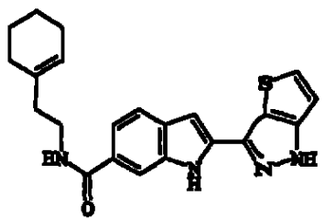
2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-amide



This compound [LC/MS: 403 (M+H), R_T = 2.72 minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.4 (1H,s), 11.8 (1H, s), 8.4 (1H,t), 7.96 (1H,m), 7.89 (1H,m), 7.78 (1H, m), 7.2-7.6 (11H, m), 6.8 (1H,s), 5.6 (1H,d), 4.8 (1h, d), 3.6 (2H, m)] is prepared using procedures similar to those of Example 45, substituting 2-amino-1-phenyl-ethanol for 1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazine in step 3.

Example 48

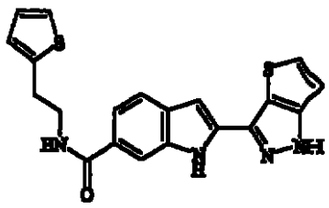
2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-ethyl)-amide



This compound [LC/MS: 391 (M+H); R_T = 3.3 minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ13.4 (1H,s), 11.8 (1H,s), 8.2 (1H, t), 7.9(1H, s), 7.7 (1H, d), 7.6 (1H,m), 7.4 (1H,m), 7.2 (1H, d), 6.6 (1H, d), 5.4 (1H, d), 2.2 (1H, m), 2.0(4H,m), 1.2-1.4(1H, m)] is prepared using procedures similar to those of Example 45, substituting 2-cyclohex-1-enyl-ethylamine for 1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazine in step 3.

Example 49

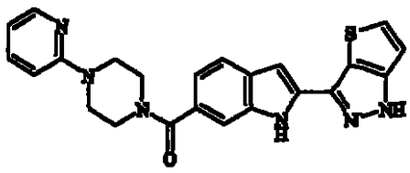
2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide



This compound [LC/MS: 393 (M+H), R_T = 2.98 minutes; ^1H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.4 (1H, d), 11.8 (1H, d), 8.6 (1H, t), 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.4 (1H, m), 7.3 (1H, d), 7.2 (1H, m), 7.0 (1H, m), 6.8 (1H, s), 3.6 (2H, m), 3.0 (2H, m)] is prepared using procedures similar to those of Example 45, substituting 2-thiophen-2-yl-ethylamine for 1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazine in step 3.

Example 50

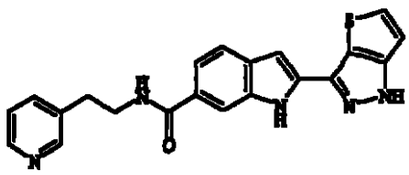
(4-Pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone



This compound [LC/MS: 428 (M+H), R_T = 1.99 minutes] is prepared using procedures similar to those of Example 45, substituting 1-pyridin-2-yl-piperazine for 1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazine in step 3.

Example 51

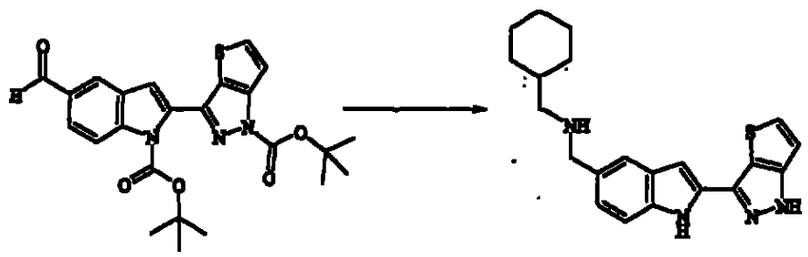
2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-pyridin-3-yl-ethyl)-amide



This compound [LC/MS: 387 (M+H), R_T = 1.89 minutes] is prepared using procedures similar to those of Example 45, substituting 2-pyridin-3-yl-ethylamine for 1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazine in step 3.

Example 52

Cyclohexylmethyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amine



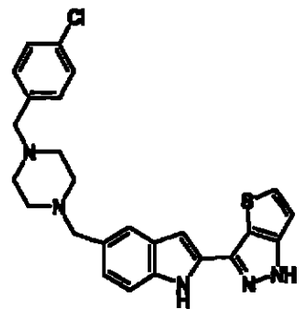
(11) Example 52

A mixture of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-formyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [200mg, 1eq, Intermediate (11) prepared as described in Step 1 of Example 24], aminomethylcyclohexane (1.1eq), MP-cyano borohydride (macroporous triethylammonium methylpolystyrene cyanoborohydride, 1.5eq), and acetic acid (0.5ml) in dimethyl formamide (10ml) at room temperature was shaken overnight. The resin was filtered and the filtrate was poured into water. The mixture was extracted twice with ethyl acetate; the extract was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by silica gel column (eluted by 20% methanol in ethyl acetate) to yield a mixture of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-[(cyclohexylmethyl-amino)-methyl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [major product, LC/MS: 565 (M+H), R_T = 3.5 minutes], 5-[(cyclohexylmethyl-amino)-methyl]-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 3-{5-[(cyclohexylmethyl-amino)-methyl]-1H-indol-2-yl}-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester. This mixture was treated with trifluoroacetic acid in dichloromethane (10ml, 1:1) at room temperature for 2 hours and the reaction mixture was passed through SCX column eluting with *7N ammonia* in methanol affording cyclohexylmethyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amine [Example 52]. LC/MS: 365 (M+H), R_T = 2.5 minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 11.4 (1H, s), 7.8 (d,

2H), 7.5 (1H, s), 7.4 (1H, d), 7.2 (1H, d), 7.0 (1H, d), 6.6 (1H, s), 3.8 (2H, s)2.2 (2H, d), 1.8-2.0 (4H, m), 1.0-1.2(4H, m), 0.8-1.0(3H, m).

Example 53

5-[4-(4-Chloro-benzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole

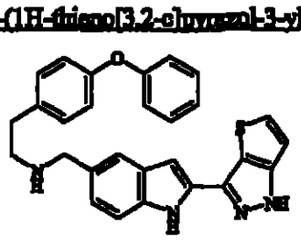


Example 53

This compound [LC/MS : 462 (M+H); ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13.2 (1H, s), 11.6 (1H, s), 7.8 (d, 1H), 7.45 (1H), 7.3-7.4 (6H, m), 7.2 (1H,m), 6.6 (1H, s), 3.5 (4H, m), 3.3-3.4 (6H,m), 3.3 (1H,m), 2.9(1H, m)] is prepared using procedures similar to those of Example 52, substituting 1-(4-chloro-benzyl)-piperazine for C-cyclohexyl-methylamine in step 1.

Example 54

[2-(4-Phenoxy-phenyl)-ethyl]-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amine

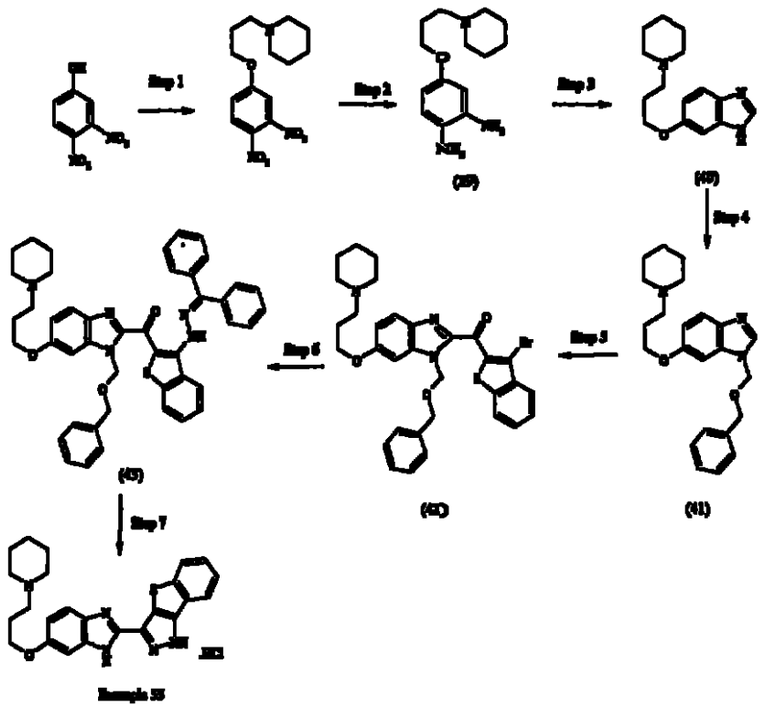


Example 54

This compound [LC/MS: 465 (M+H); δ13.2 (1H, S), 11.4 (1H, S), 7.8 (1H, d), 7.5(1H, s), 7.4 (3H, m), 7.3 (3H, m), 7.2 (2H, m), 6.8 (4H, m), 6.6 (1H, d), 3.8 (2H, s), 2.6-2.8 (4H, m] is prepared using procedures similar to those of Example 52, substituting 2-(4-phenoxy-phenyl)-ethylamine for aminomethylcyclohexane in step 1.

Example 55

3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole hydrochloride



Step 1. To a stirred solution of 3,4-dinitrophenol (2g, 10.9mmol, 1eq) in dimethyl formamide (40ml), chloropropyl piperidine hydrochloride (2.8g, 14.2mmol, 1.3eq) and potassium carbonate (3.2g, 22.9mmol, 2.1eq) were added. The mixture was heated to 100°C for 4 hours and the reaction was cooled to room temperature. The mixture was passed through a SCX column and eluted with 7N ammonia in methanol, the eluent was concentrated and the residue was subjected to chromatography on silica gel (100g) to yield 1-[3-(3,4-dinitro-phenoxy)-propyl]-piperidine [3.45 g] as a yellow oil.

Step 2. 1-[3-(3,4-Dinitro-phenoxy)-propyl]-piperidine [3.2 g] was dissolved in methanol (20ml) and palladium on carbon (1.12g, 10%) and formic acid (2ml) was added. The mixture was hydrogenated at 50psi for 3 hours and the mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated to afford 4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzene-1,2-diamine [2.45 g, Intermediate (39)] product as a dark oil. LC/MS: 250 (M+H).

Step 3. A mixture of 4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzene-1,2-diamine [2.2g, Intermediate (39)] and formic acid (20ml) at 100°C was stirred for 3 hours and then cooled to room temperature and passed through a SCX column. The column was eluted with 7N ammonia in methanol to yield 6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazole [3.45 g, Intermediate (40)] as a dark oil.; LC/MS: 260 (M+H).

Step 4. To a stirred solution of 6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazole [2.6g, Intermediate (40)] in dimethyl formamide (20ml), sodium hydride (0.44g, 60% dispersion in oil) in two portions was added under nitrogen followed by benzyl-chloromethyl ether (1.89g) in dimethyl formamide (5ml) in a dropwise manner. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, then poured into water (150ml) and then extracted three times with ethyl acetate (50ml). The combined extracts were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. Chromatography on silica gel yields 1-benzyloxymethyl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazole [5.7 g, Intermediate (41)]. LC/MS: 380 (M+H).

Step 5. 1-benzyloxymethyl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazole [460mg, Intermediate (41)] was dissolved in tetrahydrofuran (15ml, dry) under nitrogen and the solution was cooled to 0°C. n-Butyllithium (2ml, 1.3mmol, 2.4eq) was added and the solution was stirred for 0.5 hour. Then, the mixture was warmed to room temperature, and a second portion of n-butyllithium (1ml, 1.2eq) was added and stirring was continued for 0.5 hour. Then 3-bromo-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (401mg, 1.1eq) was added and the new solution was stirred at room temperature overnight. The solution was passed through a SCX column and the residue was subjected to chromatography to yield [1-benzyloxymethyl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-(3-bromo-benzo[b]thiophen-2-yl)-methanone [40mg, Intermediate (42)].

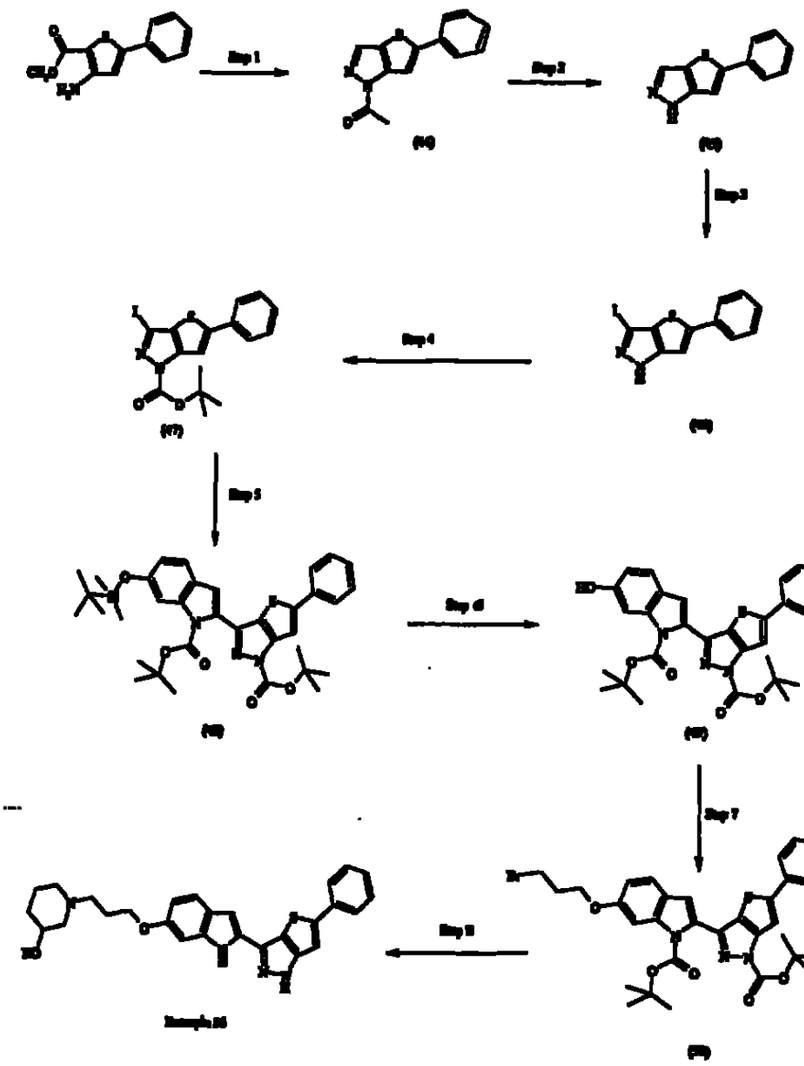
Step 6. A mixture of [1-benzyloxymethyl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-(3-bromo-benzo[b]thiophen-2-yl)-methanone [40mg, Intermediate (42)], benzophenone hydrazone (18mg, 1.4eq), Pd(OAc) (0.9mg, 0.05eq)), DPPF(3.8mg, 0.1eq) and cesium carbonate (33.7mg, 1.6eq) in 5ml toluene under nitrogen was heated at 90°C overnight. The

reaction was cooled to room temperature and the mixture was passed through a SCX column and eluted with 7N ammonia in methanol to yield [3-(N'-benzhydrylidene-hydrazino)-benzo[b]thiophen-2-yl]-[1-benzyloxymethyl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-methanone [200mg, Intermediate (43)].

Step 7. A mixture of [3-(N'-benzhydrylidene-hydrazino)-benzo[b]thiophen-2-yl]-[1-benzyloxymethyl-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-methanone [200mg, Intermediate (43)] and concentrated HBr (2ml) in ethanol (4ml) was heated at 90°C overnight. The solution cooled to room temperature and the mixture was passed through a SCX column. Eluting with 7N ammonia in methanol yields 3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole (72.1mg). This material was dissolved in HCl/1,4-dioxane (2ml, 4M) and methanol (0.05ml) and the mixture was concentrated and dried to afford 3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole hydrochloride [85.1mg, Example 55]. LC/MS: 432 (M+H), R_T = 2.49 minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ 9.6 (1H, s), 8.0 (1H, t), 7.4 (2H, m), 7.3 (1H, s), 7.2 (1H, m), 6.9 (1H, m), 6.8 (1H, m), 4.2 (2H, t), 3.6-3.7 (4H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.4 (1H, m), 3.2 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.2 (2H, m), 1.8 (1H, m), 1.4(1H, m).

Example 56

1-{3-[2-(5-Phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol



Step 1. 1-(5-phenyl-thieno[3,2-c]pyrazol-1-yl)-ethanone [Intermediate (44), LC/MS: 243.1(M+H), R_T = 3.45 minutes; ^{1}H NMR (300 Mhz, $CDCl_3$): δ 7.84 (s,1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 3H), 2.75 (s, 3H)] is prepared using procedures similar to those described hereinabove for Intermediate (25) substituting 2-phenyl-5-methyl-thiophene for 5-methylthiophene-2-carboxylic acid in step 1.

Step 2. To a mixture of 1-(5-phenyl-thieno[3,2-c]pyrazol-1-yl)-ethanone [3.82 g, 15.8 mmol, Intermediate (44)] and ethanol (50 mL) was added 6 N hydrochloric acid (50.0 mL, 300 mmol)

in one portion and the resulting mixture heated at 70°C. After 18 hours, the reaction was cooled to ambient temperature and neutralized with 2.5% aqueous potassium carbonate. The mixture was diluted with water (200 mL) and aged at 0°C for 1 hour. The resulting solid was collected, washed three times with water (50 mL), and then dried under vacuum to give 5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [2.93 g, 92%, Intermediate (45)] as a beige powder. LC/MS: 201.0 (M+H), R_T = 3.15 minutes).

Step 3. Crushed KOH (1.09 g, 6.49 mmol) was added in one portion to a stirred mixture of 5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [1.30 g, 6.49 mmol, Intermediate (45)], iodine (2.47 g, 9.73 mmol), and dimethylformamide (15 mL) under nitrogen at room temperature and the dark reaction was stirred at room temperature. After 3 hours, 10% aqueous $NaHSO_3$ (40 mL) was added with stirring. The resulting slurry was diluted with water (40 mL) and the mixture stirred at room temperature for 5 minutes. The solid was collected by filtration, washed three times with water (20 mL) and then dried under high vacuum at 40°C to give 3-iodo-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [1.94 g 91%, Intermediate (46)] as a tan powder. TLC R_f 0.52 (silica, 70% ethyl acetate/heptane); LC/MS: 326.94 (M+H), R_T = 3.38 minutes; ^{1}H NMR [600 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.51 (br s 1H), 7.73 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 1 Hz).

Step 4. 4-Dimethylaminopyridine (195 mg, 1.60 mmol) was added to a mixture of 3-Iodo-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [2.60 g, 7.97 mmol, Intermediate (46)], di-tert-butyl dicarbonate (2.78 g, 12.7 mmol), and anhydrous dichloromethane (30 mL) at room temperature with stirring. The resulting solution was stirred at room temperature. After 16 hours, the reaction was diluted with dichloromethane (20 mL), washed with water (50 mL) and brine (40 mL) successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to an amber oil. The crude product was chromatographed on silica, eluting with dichloromethane to give 3-Iodo-5-phenyl-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [2.56 g, 75%, Intermediate (47)] as an off-white solid. TLC R_f 0.41 (silica, dichloromethane); LC/MS: 449.0 (M+Na), R_T = 4.23 minutes).

Step 5. A mixture of 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indole-2-boronic acid 1-carboxylic acid tert-butyl ester [2.39 g, 6.11 mmol, Intermediate (8), prepared as described in

Example 1-4 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861], 3-Iodo-5-phenyl-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [2.00 g, 4.69 mmol, Intermediate (47)], cesium carbonate (6.11 g, 17.0 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II) complex with dichloromethane (1:1) (230 mg, 0.282 mmol), 1,4-dioxane (40 mL), and water (10 mL) was purged with nitrogen and then heated at 90°C with stirring under nitrogen. After 1.5 hours, the reaction was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (125 mL), and washed twice with water (50 mL) and brine (50 mL) successively. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to give a dark residue. The residue was chromatographed on silica, eluting with dichloromethane to give 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [2.55 g, 84%, Intermediate (48)] as a tan foam. TLC R_f 0.31 (silica, dichloromethane); LC/MS: 646.2 (M+H), R_T = 3.05 minutes).

Step 6. To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [2.44 g, 3.78 mmol, Intermediate (48)] in tetrahydrofuran (25 mL) at 0°C was added tetrabutylammonium fluoride (4.20 mL of a 1M THF solution, 4.20 mmol) in one portion with stirring. After 40 minutes, the reaction was partitioned between ethyl acetate (75 mL) and 10% aqueous ammonium chloride (50 mL) and the layers separated. The organics were washed with water (50 mL) and brine (50 mL) successively, dried over magnesium sulfate, and the solvent removed under reduced pressure to give an amber foam. The crude product was chromatographed on silica, eluting with 10% ethyl acetate/dichloromethane, to yield 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.99 g, 99%, Intermediate (49)] as a tan foam. TLC R_f 0.31 (silica, 10% ethyl acetate/dichloromethane); LC/MS: 532.2 (M+H), R_T = 4.31 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 9.73 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.56-7.44 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 1.71 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

Step 7. A mixture of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [950 mg, 1.79 mmol, Intermediate (49)],

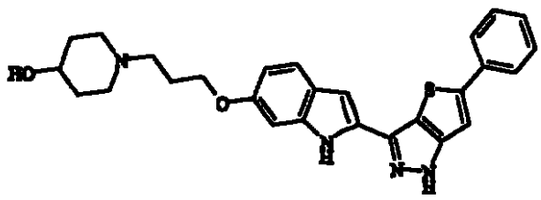
cesium carbonate (1.75 g, 5.37 mmol), and 1,3-dibromopropane (6.0 mL) was heated at 90°C under nitrogen. After 1.5 hours, the mixture was cooled to ambient temperature, filtered, and the insolubles washed twice with dichloromethane (10 mL). The filtrate was concentrated in vacuo to yield a cloudy oil. The crude product was chromatographed on silica, eluting first with 80% dichloromethane/heptane and then 100% dichloromethane to give 6-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [760 mg, 65%, Intermediate 50] as a white foam. TLC R_f 0.37 (silica, dichloromethane); LC/MS: 674 (M+Na), R_T = 2.60 minutes.

Step 8. A mixture of 6-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [300 mg, 0.460 mmol, Intermediate (50)], 3-hydroxypiperidine (73.0 mg, 0.722 mmol), potassium carbonate (191 mg, 1.38 mmol), potassium iodide (39.0 mg, 0.235 mmol), and anhydrous acetonitrile (5 mL) was heated at 70°C with shaking at 200 rpm. After 20 hours, the reaction was cooled to ambient temperature, filtered, the insolubles washed with dichloromethane/methanol (5:1), and the filtrate concentrated under reduced pressure to give a dark residue. The residue was chromatographed on silica, eluting with 20% methanol/dichloromethane (20 mL) followed by 1 M ammonia in methanol/ dichloromethane 1:9 (30 mL), to give 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-[3-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-propoxy]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (329 mg) as a brittle green foam. LC/MS: 673.3 (M+H), 74% UV purity). To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-[3-(3-hydroxy-piperidin-1-yl)-propoxy]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (326 mg), anisole (1.0 mL), and dichloromethane (1.0 mL) at ambient temperature was added trifluoroacetic acid (1.0 mL) and the resulting amber solution heated at 45°C. After 2 hours, the reaction was cooled to ambient temperature and added to a Varian Mega Bond Elut SCX column (5g) that was conditioned with methanol. The product was washed with methanol (30 mL) and eluted with a 1 M ammonia in methanol solution. Fractions with product were combined and concentrated under reduced pressure to give a white solid. Trituration of the solid with methanol/ether (1:4) provided 1-{3-[2-(5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol [163 mg, 75%, Example 56] as an off-white powder. TLC R_f 0.55 (silica, 20% 1 M NH_3 in methanol/80% dichloromethane); mp: 213-216°C;

LC/MS: 473.2 (M+H), R_T = 2.67 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.31 (br s 1H), 11.39 (br s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51-7.36 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 2, 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.85 (dm, *J* = 11 Hz, 1H), 2.68 (dm, *J* = 11 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 1.95-1.67 (m, 5H), 1.62 (dm, *J* = 13.5 Hz,1H), 1.40 (m, 1H), 1.07 (m, 1H).

Example 57

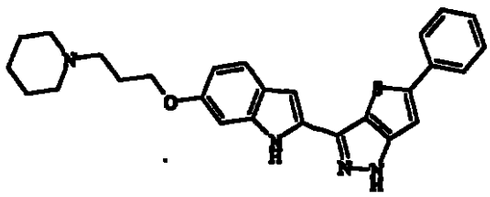
1-{3-[2-(5-Phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol



This compound [TLC R_f 0.44 (silica, 20% 1 M ammonia in methanol / 80% dichloromethane); mp: 239-242°C; LC/MS: 473.2 (M+H), R_T = 2.94 minutes; ^{1}H NMR [600 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.30 (br s 1H), 11.37 (br s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 2, 8.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H)] is prepared using procedures similar to those of Example 56, substituting 4-hydroxypiperidine for 3-hydroxypiperidine in step 8.

Example 58

2-(5-Phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indole

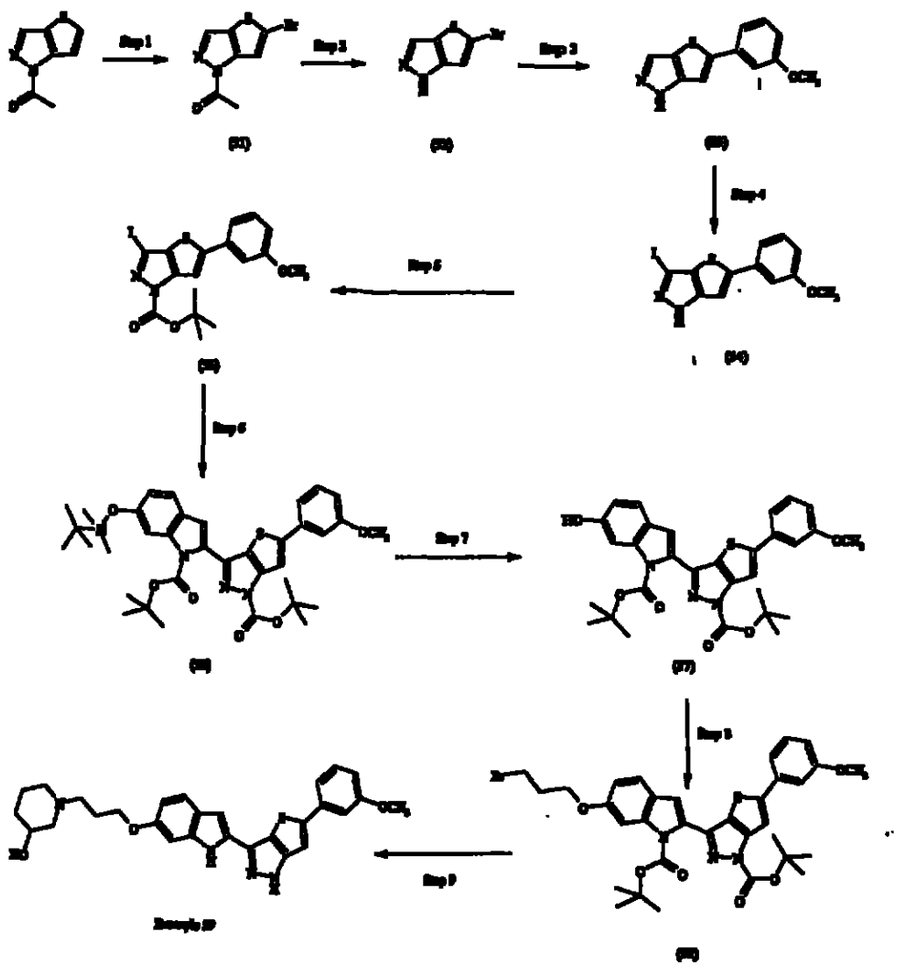


A mixture of 6-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [300 mg, 0.460 mmol, Intermediate 50)], piperidine (60.2 mg, 0.707 mmol), potassium carbonate (191 mg, 1.38 mmol), potassium

iodide (40.0 mg, 0.241 mmol), and anhydrous acetonitrile (5.0 mL) was heated at 70°C with shaking at 200 rpm. After 20 hours, the reaction was cooled to ambient temperature, filtered, the insolubles washed three times with dichloromethane (5 mL), and the filtrate concentrated under reduced pressure to give a dark residue. The residue was chromatographed on silica, eluting with 10%- 1 M ammonia in methanol/ 90% dichloromethane, to give 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-[3-(piperidin-1-yl)-propoxy]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (310 mg) as a brittle green foam: LC/MS: 657.3, (M+H), R_T = 3.92 minutes, 50% UV purity). A mixture of this material (300 mg), 4 M aqueous potassium carbonate (5.0 mL), tetrahydrofuran (5.0 mL) and methanol (5.0 mL) was heated at 60°C for 2 hours. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuo to give a solid. The crude solid was suspended in water (25 ml) and the mixture stirred at room temperature for 0.5 hours. The solid was collected by filtration and dried to give a grey solid. Trituration of the solid with 20% methanol/ether provided 2-(5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indole [90.0 mg, 43%, Example 58] as a grey solid. TLC R_f 0.37 (silica, 14% 1 M ammonia in methanol / 86% dichloromethane); LC/MS: 457.3 (M+H), R_T = 2.93 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.30 (br s 1H), 11.39 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.98 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.43-2.33 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 6H).

Example 59

1-(3-{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yloxy}-propyl)-piperidin-4-ol



Step 1. A mixture of 1-(thieno[3,2-c]pyrazol-1-yl)-ethanone (5.00 g, 30.1 mmol), N-bromosuccinimide (16.1 g, 90.4 mmol), and chloroform (100 mL) was heated at 50°C under nitrogen for 5 hours. The orange mixture was stirred at room temperature for an additional 17 hours. The red-orange mixture was filtered, the insolubles washed twice with dichloromethane (60 mL). The filtrate was washed with 10% aqueous $NaHSO_3$ (60 mL) and then twice with water (60 mL), then dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with 30% ethyl acetate/heptane to 50% ethyl acetate/heptane to give 1-(5-bromo-thieno[3,2-c]pyrazol-1-yl)-ethanone [6.21 g, 84%, Intermediate (51)] as an off-white solid. TLC R_f 0.50 (silica, 40% ethyl

acetate/heptane). LC/MS: 244.93 (M+H), R_T = 3.10 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 2.67 (s, 3H).

Step 2. A mixture of 1-(5-bromo-thieno[3,2-c]pyrazol-1-yl)-ethanone [12.0 g, 49.0 mmol Intermediate (51)], 1,4-dioxane (120 mL), and 2 M aqueous potassium carbonate (80.0 mL) was stirred at 95°C under nitrogen. After 20 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and then diluted with ethyl acetate (200 mL). The mixture was washed twice with water (100 mL) and brine (100 mL) successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. The product was dried under vacuum to give 5-bromo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [9.48 g, 95%, Intermediate (52)] as an off-white solid. TLC R_f 0.26 (silica, 1:1 ethyl acetate/heptane); LC/MS: 202.93 (M+H), R_T = 2.79minutes; ^{1}H NMR (300 Mhz, $CDCl_3$) δ 10.8 (br s, 1H), 7.70 (s, 1 H), 7.12 (s, 1H).

Step 3. A solution of 5-bromo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [8.00 g, 39.4 mmol Intermediate (52)] in dimethylformamide (50 mL) was added dropwise to a room temperature mixture of sodium hydride (1.74 g, 60% oil dispersion, 43.5 mmol) and dimethylformamide (10 mL) over 5 minutes and the resulting mixture stirred at room temperature for 30 minutes. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (9.85 g, 5.91 mmol) was added dropwise and the resulting white slurry was stirred at room temperature for 21 hours. The reaction mixture was diluted with water (300 mL) and extracted twice with ethyl acetate (125 mL). The combined extracts were washed with water (100 mL) and brine (100 mL) successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The crude product was chromatographed on silica, eluting first with 30% ethyl acetate/heptane and then 40% ethyl acetate/heptane to afford a mixture of 5-bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole and 5-bromo-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-thieno[3,2-c]pyrazole [12.1 g, (92 %)]. LC/MS: 333.0 (M+H), R_T = 3.97 minutes and 333.0 (M+H), R_T = 3.87 minutes.
A portion of this mixture of 5-bromo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole and 5-bromo-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-thieno[3,2-c]pyrazole (5.51 g, 16.5 mmol), 3-methoxyphenylboronic acid (3.77 g, 24.8 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1.35 g, 1.65 mmol), 4 M aqueous potassium carbonate (16.5 mL, 66.0 mmol), and 1,4-dioxane (66.0

mL) was purged with nitrogen for 5 minutes then heated at 75°C for 2.5 hours. The dark mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (250 mL), and washed twice with water (100 mL) and brine (100 mL) successively. The organics were dried over magnesium sulfate and concentrated to give an amber oil. The oil was chromatographed on silica, eluting first with 5% ethyl acetate/dichloromethane and then 10% ethyl acetate/ dichloromethane to afford a mixture of 5-(3-methoxy-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole and 5-(3-methoxy-phenyl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-thieno[3,2-c]pyrazole [4.58 g, 77%] as a cloudy amber oil. TLC R_f 0.41 major and 0.35 minor (silica, 5% ethyl acetate/dichloromethane); LC/MS: 361.2 (M+H), R_T = 4.14 minutes and 361.2 M+H), R_T = 4.05 minutes.

A portion of this *mixture of* 5-(3-methoxy-phenyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole and 5-(3-methoxy-phenyl)-2-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-2H-thieno[3,2-c]pyrazole (4.41 g, 12.2 mmol) and ethylenediamine (2.50 mL, 37.0 mmol) at room temperature under nitrogen was added tetrabutylammonium fluoride (61.0 mL of a 1 M tetrahydrofuran solution, 61.0 mmol) and the resulting solution heated at 70°C. After 21.5 hours, the reaction was cooled to room temperature and the solvent removed in vacuo. Water (150 mL) was added to the residue and the aqueous mixture extracted twice with ethyl acetate (100 mL). The combined extracts were washed with water (75 mL) and brine (75 mL) successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [2.47 g , 87%, Intermediate (53)] as an off-white solid: TLC R_f 0.45 (silica, ethyl acetate); LC/MS: 231.0 (M+H), R_T = 3.20 minutes; ^{1}H NMR (300 Mhz, $CDCl_3$) δ 10.65 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

Step 4. Crushed potassium hydroxide (1.35 g, 24.1 mmol) was added in one portion to a solution of 5-(3-methoxyphenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [1.85 g, 8.03 mmol, Intermediate (53)] and *dimethylformamide* at 0°C with stirring. After 10 minutes, iodine (3.05 g, 12.0 mmol) was added in one portion and the dark reaction was stirred at 0°C for 30 minutes and then at room temperature for 5 hours. The reaction was quenched with 10% aqueous $NaHSO_3$ (100 mL), the resulting white mixture diluted with water (100 ml) and the mixture aged at 5°C overnight. The solid was collected by filtration, washed with water (3 x 30 mL) and dried under

vacuum at 40°C to give 3-iodo-5-(3-methoxyphenyl)-1H-thieno [3,2-c]pyrazole [2.61 g, 91%, Intermediate (54)] as a tan powder. mp 159-163°C; TLC R_f 0.54 (silica, 80% ethyl acetate/heptane); LC/MS: 357.0 (M+H), R_T = 3.60 minutes; ^{1}H NMR (300 Mhz, $CDCl_3$) δ 11.3 (br s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H).

Step 5. Added 4-dimethylaminopyridine (102 mg, 0.835 mmol) to a room temperature mixture of 3-iodo-5-(3-methoxyphenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [1.50 g, 4.21 mmol, Intermediate (54)], di-tert-butyl dicarbonate (1.38 g, 6.32 mmol), and anhydrous dichloromethane (40 mL) with stirring. The resulting solution was stirred at room temperature. After 20 h, the reaction was washed with water (2 x 30 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to a tan solid. The crude product was chromatographed on silica, eluting with dichloromethane to give 3-iodo-5-(3-methoxyphenyl)-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.68 g, 87%, Intermediate (55)] as an off-white solid: TLC R_f 0.27 (silica, dichloromethane); LC/MS (M+H 457.0, RT 4.08 min); 1H NMR (300 Mhz, DMSO-d6) δ 7.75 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.5, 8.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 1, 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 1.5, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 1, 2.5, 8.5 Hz), 3.84 (s, 3H), 1.65 (s, 9H).

Step 6. A mixture of 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1 H-indole-2-boronic acid 1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.67 g, 4.27 mmol, Intermediate (8), prepared as described in Example 1-4 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861], 3-iodo-5-(3-methoxy-phenyl)-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.50 g, 3.29 mmol, Intermediate (55)], cesium carbonate (4.29 g, 13.2 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II) complex with dichloromethane (1:1) (268 mg, 0.328 mmol), 1,4-dioxane (35 mL), and water (7.0 mL) was purged with nitrogen and then heated at 75°C with stirring under nitrogen. After 70 minutes, the reaction was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (100 mL), and washed twice with water (50 mL) and brine (50 mL) successively. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to give a black oil. The oil was chromatographed on silica, eluting with dichloromethane to give 2-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-

butyl ester [1.80 g, 81%, Intermediate (56)] as a beige foam. TLC R_f 0.25 (silica, dichloromethane); LC/MS: 676.3 (M+H), R_T = 3.82 minutes.

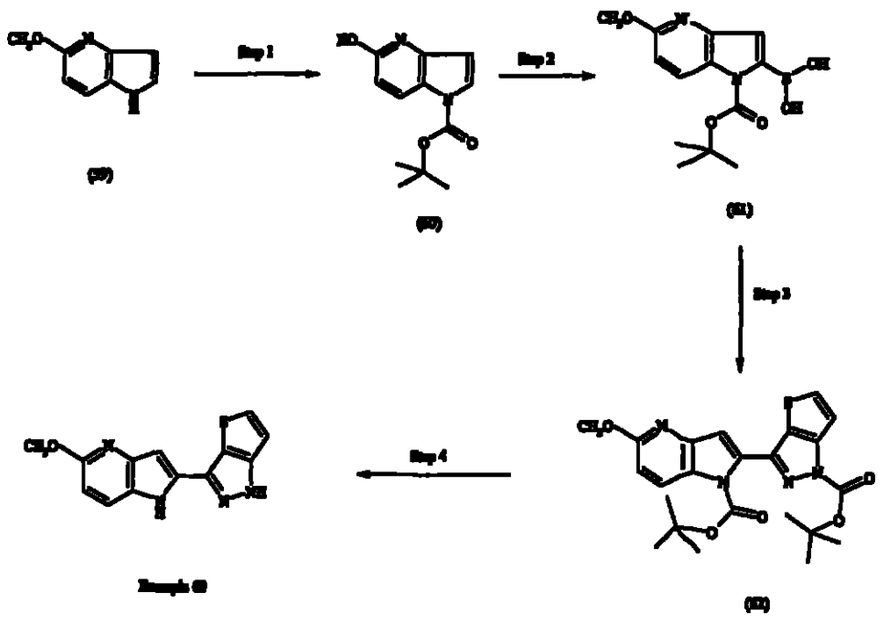
Step 7. To a solution of 2-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.70 g, 2.52 mmol, Intermediate (56)] in tetrahydrofuran (20 mL) at 0°C was added tetrabutylammonium fluoride (2.80 mL of a 1M tetrahydrofuran solution, 2.80 mmol) in one portion with stirring. After 40 minutes, the orange reaction was partitioned between ethyl acetate (80 mL) and 10% aqueous ammonium chloride (40 mL) and the layers separated. The organics were washed with water (40 mL) and brine (40 mL) successively, dried over magnesium sulfate, and the solvent removed under reduced pressure. The crude product was chromatographed on silica, eluting with first 10% ethyl acetate/dichloromethane and then 20% ethyl acetate/dichloromethane, to give 1.54 g of a tan foam. Trituration with ether/heptane gave 2-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.25 g, 88%, Intermediate (57)] as a white powder; TLC R_f 0.23 (silica, 10% ethyl acetate/dichloromethane); LC/MS: 562.2 (M+H), R_T = 2.80 minutes.

Step 8. A mixture of 2-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.19 g, 2.12 mmol, Intermediate (57)], cesium carbonate (2.07 g, 6.35 mmol), and 1,3-dibromopropane (8.0 mL) was heated at 75°C under nitrogen. After 6 hours, the mixture was cooled to ambient temperature and let stand overnight. The mixture was filtered, and the insolubles washed twice with dichloromethane (10 mL). The filtrate was concentrated in vacuo to yield a golden oil. The crude product was chromatographed on silica, eluting with a gradient of 30% ethyl acetate/heptane to 50% ethyl acetate/heptane to give 6-(3-bromo-propoxy)-2-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.11 g, 76%, Intermediate (58)] as a white foam. TLC R_f 0.46 (silica, 40% ethyl acetate/heptane); LC/MS: 682.2 (M+H), R_T = 3.23 minutes.

Step 9. A mixture of 6-(3-bromo-propoxy)-2-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [250 mg, 0.366 mmol, Intermediate (58)], 4-hydroxypiperidine (90.0 mg, 0.889 mmol), potassium carbonate (245 mg, 1.77 mmol), potassium iodide (45.0 mg, 0.271 mmol), and anhydrous acetonitrile (4 mL) was heated at 70°C with shaking at 200 rpm. After 18 hours, the reaction was cooled to ambient temperature for 30 minutes. To the reaction was added 4 M aqueous potassium carbonate (4.0 mL) and the mixture heated at 70°C with shaking at 200 rpm for 30 minutes. After cooling to room temperature, the solvent was removed in vacuo and the mixture was diluted with ethyl acetate (40 mL). The organics were washed with water (20 mL) and brine (20 ml) successively, dried over Magnesium sulfate, and concentrated to a dark residue. The residue was chromatographed on silica, eluting first with 10%-1 M ammonia in methanol/90% dichloromethane then with 20%-1 M ammonia in methanol/80% dichloromethane to give 125 mg of a purple solid. Trituration of the solid with 20% methanol/ether provided of 1-{3-[2-[5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yloxy}-propyl)-piperidin-4-ol [94.1 mg, 51%, Example 59] as a pale purple powder. TLC R_f 0.40 (silica, 20% 1 M ammonia in methanol / 80% dichloromethane); mp: 205-207°C; LC/MS: 503.3 (M+H), R_T = 2.22 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.30 (br s 1H), 11.37(br s, 1H), 7.67 (2, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.51 (d, 4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.01 (m, 2H) 1.92-1.83 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H).

Example 60

5-Methoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine



Step 1. 4-Dimethylaminopyridine (102 mg, 0.835 mmol) was added to a mixture of 5-methoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine (4.50 g, 30.4 mmol, prepared according to procedures described in Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208), di-tert-butyl dicarbonate (10.7 g, 49.0 mmol), and anhydrous dichloromethane (100 mL) at room temperature with stirring. The resulting solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was washed with water (75 mL) and brine (75 mL) successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to an amber oil. The crude product was chromatographed on silica, eluting first with dichloromethane and then 10% ethyl acetate/dichloromethane to give 5-methoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester [7.06 g, 94%, Intermediate (60)] as a viscous amber oil. TLC R_f 0.27 (silica, dichloromethane); LC/MS: 249.1 (M+H), R_T = 3.60 minutes); ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8.21 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3H), 1.63 (s, 9H).

Step 2. A solution of *tert*-butyllithium (15.0 mL, of a 1.5 M solution in pentane, 22.5 mmol) was added in portions to a solution of 5-methoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester [4.66 g, 18.8 mmol, Intermediate (60)] in anhydrous tetrahydrofuran (85 mL) under nitrogen at –78°C over 4 minutes. The resulting red reaction was stirred at –78°C for 41

minutes. Triisopropyl borate (8.70 mL, 37.7 mmol) was added over 2 minutes and the red-brown reaction stirred at –78°C for 20 minutes. The reaction was warmed to 0°C, stirred for 2.5 hours, and then water (50 mL) was added. After stirring at room temperature for 1 hour, the solvent was removed under reduced pressure. The aqueous mixture was basified with 5 N aqueous sodium hydroxide to pH 14. The mixture was extracted twice with ethyl acetate (30 mL). The aqueous layer was cooled to 0°C, acidified with 10% aqueous $KHSO_4$ to pH 4, and the resulting slurry aged at 0°C for 15 minutes. The solid was collected, washed with water, and dried to yield 5-methoxy-1H-indole-2-boronic acid 1-carboxylic acid tert-butyl ester [2.48 g, 45%, Intermediate (61)] as a white powder. LC/MS: 293.16 (M+H), R_T = 2.43 minutes; ^1H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8.28 (s, 2H), 8.23 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1 H), 3.87 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

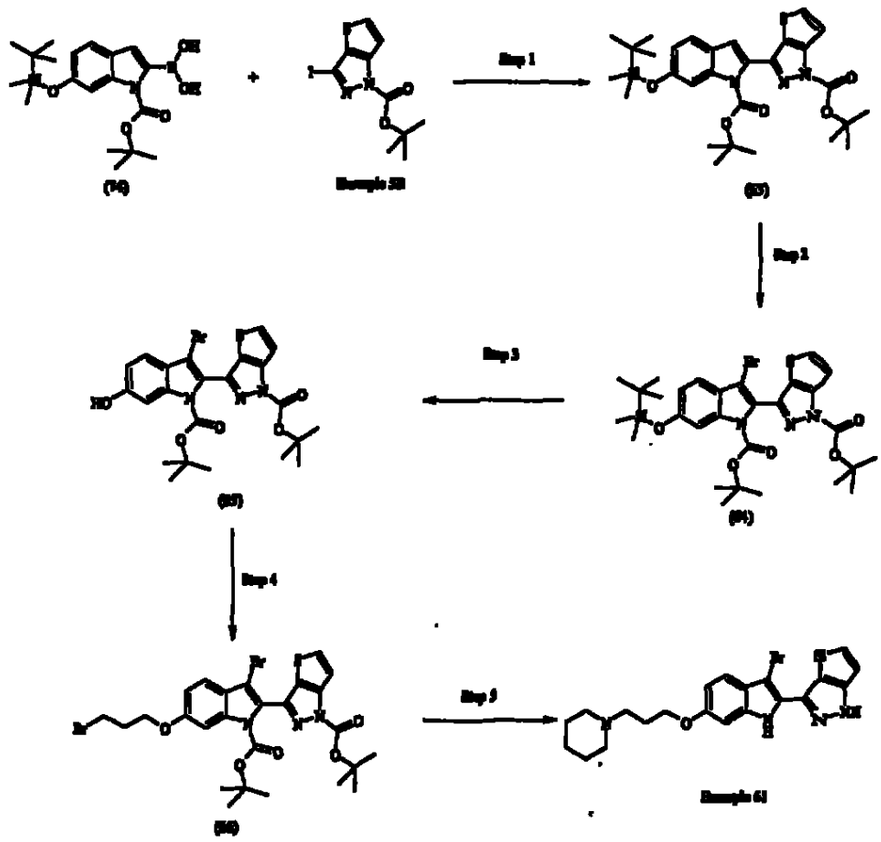
Step 3. A mixture of 5-methoxy-1H-indole-2-boronic acid 1-carboxylic acid tert-butyl ester [600 mg, 2.05 mmol, Intermediate (61)], 3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [600 g, 1.71 mmol, Example 5B], cesium carbonate (2.23 g, 6.84 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II) complex with dichloromethane (1:1) (93 mg, 0.114 mmol), 1,4-dioxane (12 mL), and water (3.0 mL) was purged with nitrogen and then heated at 90°C with stirring under nitrogen. After 105 minutes, the reaction was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed twice with water (25 mL) and brine (25 mL) successively. The organic layer was dried over magnesium sulfate and the solvent was removed under reduced pressure to give a brown foam The crude product was chromatographed on silica, eluting first with 5% ethyl acetate/dichloromethane and then 10% ethyl acetate/dichloromethane to give 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-methoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester [470 mg (58%, Intermediate (62)] as a tan foam. TLC R_f 0.46 (silica, 10% ethyl acetate/dichloromethane); LC/MS: 471.19 (M+H), R_T = 4.02 minutes; ^1H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8.32 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1 H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.65 (s, 9H), 1.33 (s, 9H).

Step 4. To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-methoxy-pyrrolo[3,2-b]pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester [250 mg, 0.531 mmol, Intermediate

(62)], anisole (1.0 mL), and dichloromethane (1.0 mL) at ambient temperature was added trifluoroacetic acid (1.0 mL) and the resulting solution heated at 45°C . After 1hour, the green reaction solution was cooled to ambient temperature, basified with 5% aqueous potassium carbonate (30 mL), and the resulting mixture extracted twice with ethyl acetate (20 mL). The combined extracts were washed with water (20 mL) and brine (20 mL) successively, dried over magnesium sulfate, and concentrated in vacuo to an oily mixture. Trituration with ether/heptane (1:1) provided 5-methoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine [107 mg, 74%, Example 60] as a tan powder. TLC R_f 0.52 (silica, ethyl acetate); mp: 234-236°C; LC/MS: 271.02 (M+H), R_T = 2.03 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.32 (br s 1H), 11.67 (br s, 1H), 7.74 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.58-6.53 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

Example 61

3-Bromo-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole.



Step 1. 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (63), LC-MS: 570 (M+H), R_T = 4.2 minutes; ^{1}H NMR [$(CD_3)_2SO$]: δ 7.98 (1H,d), 7.56 (2H,dd), 7.35(1H, d), 7.06 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 1.65 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)] was prepared in 46% yield using procedures similar to those of Example 5C, substituting 6-(tert-butyl-dimethylsilanoxy)-1H-indole-2-boronic acid [Intermediate (74), prepared by the application of method described in Example 4-6 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861] for 5-(tert-butyl-dimethylsilanoxy)-1H-indole-2-boronic acid.

Step 2. To a solution of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [0.87 g, 1.51 mmol, Intermediate (63)] in chloroform (15 mL) was added bromine (95 μL, 1.81 mmol). The reaction was stirred

at room temperature overnight. A sodium bisulfite solution was added until the orange mixture turned to pale yellow. The mixture was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 95/5 then 80/20 as eluant) to provide 0.49 g of a monodeprotected product, 3-[3-bromo-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1H-indol-2-yl]-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester or 3-bromo-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a powder. This material was dissolved in dichloromethane (5 mL). Then di-tertbutyl dicarbonate (0.28 g, 1.10 mmol), triethylamine (0.15 mL, 0.98 mmol) and DMAP (0.03 g, 0.18 mmol) were added. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was removed. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane-ethyl acetate, 96:4 as eluant) to produce 3-bromo-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [0.33 g, 33 %, Intermediate (64)] as a white powder. LC/MS: 648.1 (M+H), R_T = 3.82 minutes.

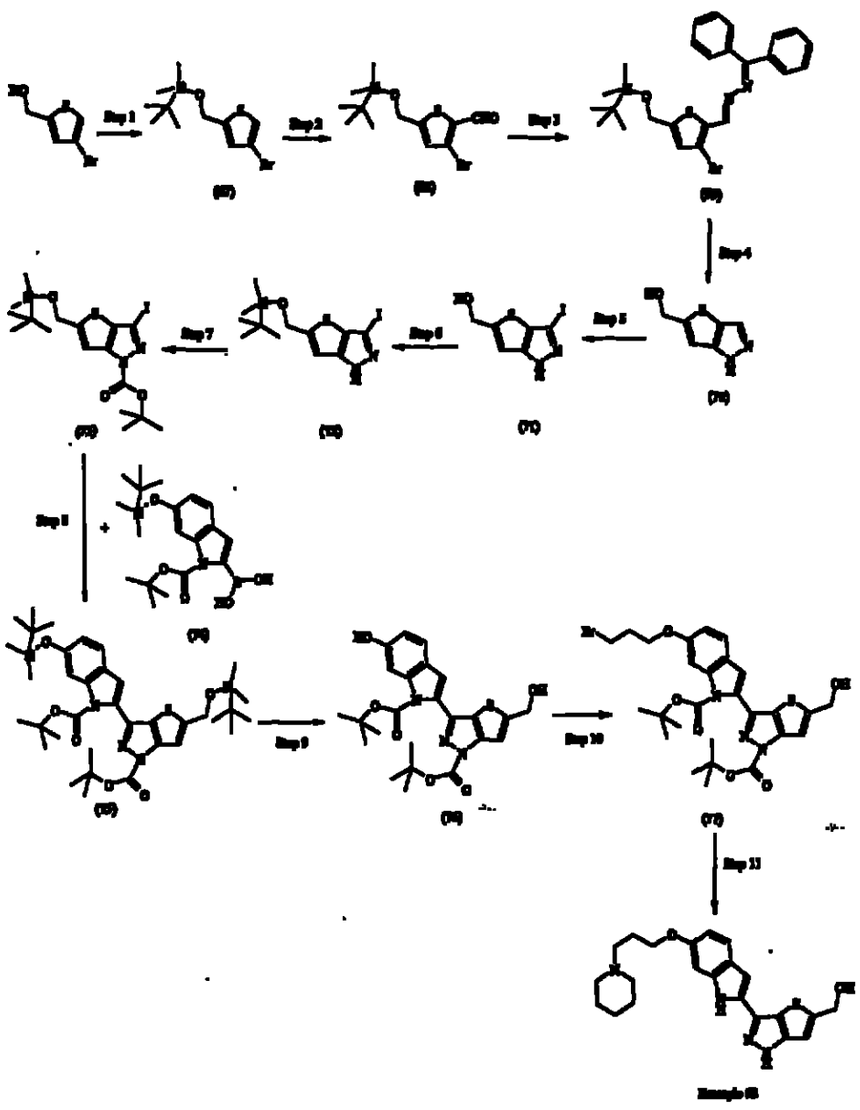
Step 3. To a solution of 3-bromo-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [0.32 g, 49mmol, Intermediate (64)] in tetrahydrofuran at 0°C was added a 1.0 M TBAF solution in tetrahydrofuran (0.51mL, 0.51mmol). The resulting solution was stirred at 0°C for 30 minutes. The solvent was removed. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 95/05 as eluant) to produce 3-bromo-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [0.22g, 83%, Intermediate (65)] as an orange foam.

Step 4. To 3-bromo-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [0.22g, 0.40mmol, Intermediate (65)] in 1,3 dibromopropane (4mL) was added cesium carbonate (0.33g, 1.0mmol). The resulting suspension was stirred at 75°C for 1 hour then filtered. The insoluble was filtered off. The filtrate was concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 100/0 then 90/10) to provide 3-bromo-6-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [0.19 g, 72 %, Intermediate (66)] as a white foam. LC/MS: 654.0 (M+H), R_T = 4.71 minutes.

Step 5. To 3-bromo-6-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [0.17g, 0.26mmol, Intermediate (66)] in acetonitrile (4mL) were added polymer supported DIEA (0.14mg, 0.52mmol) and 4-hydroxypiperidine (53 mg, 0.52mmol). The mixture was gently stirred at 70°C for 4hours. It was then filtered and concentrated. The residue was dissolved in dichloromethane (2mL) and anisole (0.5mL). Trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. The resulting bright yellow solution was stirred at 40°C overnight as it turned to a greenish solution. It was directly loaded onto a cationic ion exchange column (SCX mega bond elut from VARIAN, 5g), washed with methanol and eluted with 1.0 M ammonia in methanol. The appropriate fractions were combined and concentrated. The residue was chromatographed twice through silica gel (dichloromethane/1.0M ammonia in methanol, 85/15 as eluent) to provide 3-bromo-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole [29 mg, 23 %, Example 61] as a purple powder. LC/MS: 475.08 (M+H), R_T = 2.55 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.45 (s, 1H), 11.59 (s, 1H), 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.99 (m, 2 H), 3.47 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.13 (m, 2H).

Example 62

{3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl}-methanol



Step 1. To a solution of (4-bromo-thiophen-2-yl)-methanol (25g, 130mmol) in dichloromethane was added imidazole (9.7g, 142mmol) followed by tert-butyldimethylsilyl chloride (23.4g, 156mmol). The white suspension was stirred at room temperature for 30 minutes. The insoluble was filtered off. The filtrate was concentrated. The residual oil was chromatographed through silica gel (n-heptane/dichloromethane, 90/10 as eluant) to produce (4-bromo-thiophen-2-ylmethoxy)-tert-butyl-dimethyl-silane [34.6g, Intermediate (67)] as a yellowish oil. LC/MS: 307.0 (M+H), R_T = 4.38 minutes.

Step 2. To a solution of (4-bromo-thiophen-2-ylmethoxy)-tert-butyl-dimethyl-silane [34.6g, 112.6 mmol, Intermediate (67)] in tetrahydrofuran (100 mL) at 0°C under nitrogen atmosphere was added a 1.8 M LDA solution in tetrahydrofuran/heptane/ethylbenzene (68.8 mL, 123.9 mmol). Then N-formyl piperidine (15mL, 135.1mmol) was added. The dark green mixture was stirred at room temperature overnight and quenched with saturated aqueous ammonium chloride. It was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 90/10 as eluant) to afford 3-bromo-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-thiophene-2-carbaldehyde [30.1 g, 80%, Intermediate (68)].

Step 3. To a solution of 3-bromo-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-thiophene-2-carbaldehyde [30.1g, 89.7mmol, Intermediate (68)] in ethanol (350 mL) was added benzophenone hydrazone (20g, 104.7mmol). The resulting yellow solution was stirred at reflux for 6 hours. The solvent was then removed and the residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/dichloromethane, 20/80 as eluant) to produce N-benzhydrylidene-N'-[1-[3-bromo-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-thiophen-2-yl]-methylidene]-hydrazine [41.3 g, Intermediate (69)]. LC/MS: 515.1 (M+H), (2 isomers detected) R_T = 4.17 minutes and 4.34 minutes.

Step 4. To a solution of N-benzhydrylidene-N'-[1-[3-bromo-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-thiophen-2-yl]-methylidene]-hydrazine [41.2g, 80.2mmol, Intermediate (69)] in toluene (500 mL) were added benzophenone hydrazone (18.9g, 96.2 mmol), cesium carbonate (44.3g, 136.3 mmol) then 1,1'-diphenylphosphinoferrocene (6.66g, 12 mmol), and palladium acetate (1.35g, 6 mmol). The orange mixture was stirred at 90°C for 20 hours. The insoluble was filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was chromatographed (n-heptane/ethyl acetate, 90/10). The resulting dark orange oil (45.7g) was dissolved in ethanol (400mL), then concentrated hydrochloric acid (150mL) was added. The dark red mixture was stirred at 75°C overnight. A 2.5 N solution of sodium hydroxide in water was added until pH is neutral. The mixture was then extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed

through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 50/50 then 20/80 as eluant) to afford (1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)-methanol [3.3 g, 27%, Intermediate (70)] as an orange powder.

Step 5. To a solution of (1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)-methanol [3.2g, 20.8mmol, Intermediate (70)] in solution in dimethyl formamide (40mL) were added potassium hydroxicle (3.5g, 62.3 mmol) and iodine (7.9 g, 31.1 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. A concentrated solution of sodium bisulfite in water was added until the orange color disappeared. The resulting mixture was extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was triturated in dichloromethane to produce (3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)-methanol [5.3 g, 91%, Intermediate (71)]. LC/MS: 280.91 (M+H), R_T = 1.93 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ13.23 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.64 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H).

Step 6. To (3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl)-methanol [2.89g, 10.3mmol, Intermediate (71)] in dimethyl formamide (20 mL) was added imidazole (1.4g, 20.6mmol) and tert-butyldimethylsilyl chloride (2.63g, 17.5mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for 5 minutes. It was then diluted with water and was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 100/0 then 90/10 then 70/30 as eluant) to produce 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [3.5g, 85%, Intermediate (72)] as a white powder. LC/MS: 395.0 (M+H), R_T = 3.95 minutes.

Step 7. To 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [3.40g, 8.62 mmol, Intermediate (72)] in dichloromethane (80mL) were added DMAP (0.22g, 1.72mmol) and di*tert*butyl dicarbonate (2.26g, 10.34mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 min. The solvent was then removed. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane as eluant) to produce 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [3.57g, 84%, Intermediate (73)]. LC/MS: 495.07 (M+H), R_T = 4.37 minutes.

Step 8. To a solution of 6-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)-1H-indole-2-boronic acid [3.57g, 9.13mmol, Intermediate (74), prepared by the application of method described in Example 4-6 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861] and 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [3.47g, 7.02mmol, Intermediate (73)] in solution in 1,4-dioxane (60mL) was added [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II) (complex with dichloromethane (1:1)) (385 mg, 0.53mmol). An aqueous solution (25mL) of cesium carbonate (9.14 g, 28.08 mmol) was added. The mixture was stirred at 80°C for 1 hour. It was allowed to cool down to room temperature, and was extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 95/05 then 90/10) to produce 2-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [3.8g, 76%, Intermediate (75)]. LC/MS: 714.38 (M+H), R_T = 3.27 minutes.

Step 9. To a solution of 2-[1-tert-butoxycarbonyl-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [3.2g, 4.5 mmol, Intermediate (75)] in tetrahydrofuran (30mL) at 0°C was added a 1.0 M TBAF solution in tetrahydrofuran. The green solution was stirred at 0°C until the reaction is complete and was then diluted with water. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 90/10 as eluant) to produce 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.5g (66%, Intermediate (76)]. LC/MS: 486.2 (M+H), R_T = 3.30 minutes.

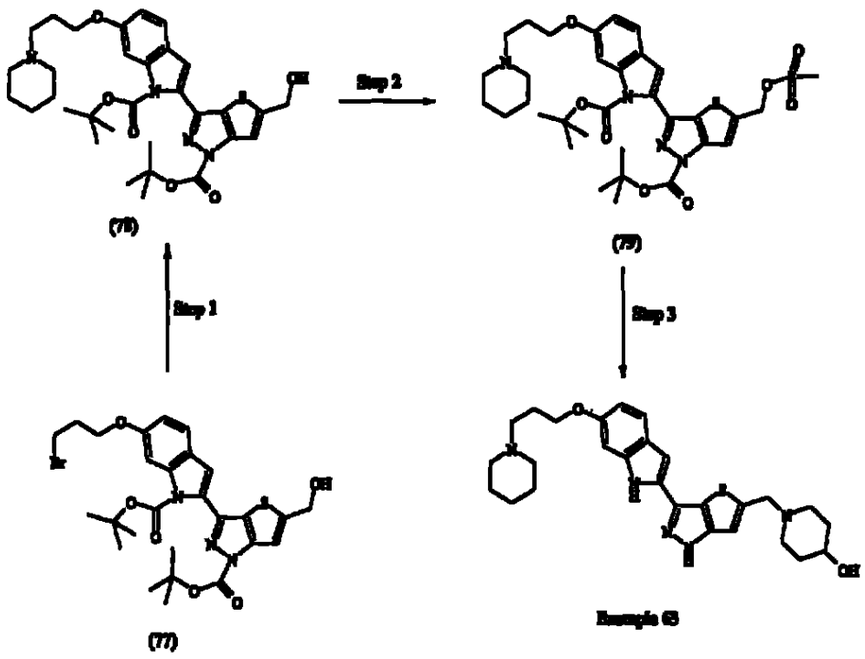
Step 10. To a suspension of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.45g, 2.99mmol, Intermediate (76)] in 1,3 dibromopropane (5mL) was added cesium carbonate (2.43g, 7.48mmol). The suspension was stirred at 80°C for 3 hours. It was allowed to cool down to room temperature. The insoluble was filtered off. The filtrate was loaded on silica gel for chromatography (n-heptane/ethyl acetate, 100/0 then gradually to 65/35 as eluant) to produce

6-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [990 mg, 55%, Intermediate (77)]. LC/MS: 606.1 (M+H), R_T = 3.22 minutes.

Step 11. To 6-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [160mg, 0.26mmol, Intermediate (77)] in acetonitrile (4mL) were added polymer supported DIEA (3.86 mmol/g, 135 mg, 0.52 mmol) and piperidine (52 µL, 0.52 mmol). The mixture was stirred gently at 75°C for 3 hours. The PS-DIEA was filtered and the solvent was removed. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/1.0M ammonia in methanol, 90/10 as eluant) to produce a yellow oil. It was dissolved in dichloromethane (1mL). Anisole (0.5mL) then trifluoroacetic acid (0.5 mL) were added. The resulting yellow solution was stirred at 45°C overnight then directly loaded onto a cationic exchange column (VARIAN, mega bond elut, 5g) washed with methanol and eluted with 1.0M ammonia in methanol. The appropriate fractions were combined and concentrated. The residue was triturated in dichloromethane to afford {3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl}-methanol [91mg, 84%, Example 62] as a white powder. LC/MS: 411.3 (M+H), R_T = 2.42 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.05 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.65 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 1.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45-2.36 (m, 6H), 1.89 (quint, J = 6.7Hz, 2H), 1.49 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 1.39 (d, J = 5.2 Hz, 2H).

Example 63

1-{3-[6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-piperidin-4-ol



Step 1. To 6-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [990 mg, 1.63mmol, Intermediate (77)] in acetonitrile (20mL) were added polymer supported DIEA (3.83mmol/g, 850 mg, 3.26mmol) and piperidine (0.32mL, 3.26mmol). The mixture was stirred gently at 60°C for 4 hours. The PS-DIEA was filtered and the solvent was removed. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/1.0M ammonia in methanol, 95/05) to produce 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [730mg, 74%, Intermediate (78)] as a white foam. LC/MS: 611.2 (M+H), R_T = 3.05 minutes.

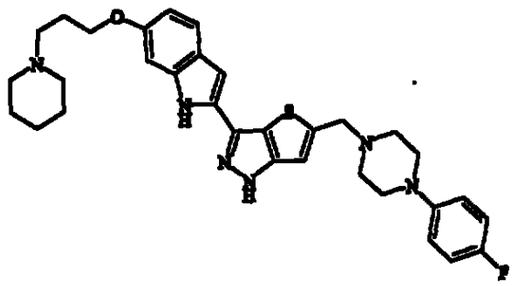
Step 2. To 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-hydroxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [1.21g, 1.98mmol, Intermediate (78)] in dichloromethane (25mL) at 0°C was added triethylamine (0.29mL, 2.28mmol) and methane sulfonyl chloride (0.34mL, 4.40mmol). The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes then at room temperature for 4 hours. It was diluted with dichloromethane then washed with saturated sodium bicarbonate. The organic layer was dried over magnesium

sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/methanol, 90/10 as eluant) to produce 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-methanesulfonyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [0.85g, 62%, Intermediate (79)] as a yellow foam. LC/MS: 689.3 (M+H), R_T = 2.58 minutes.

Step 3. To 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-methanesulfonyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [150mg, 0.26mmol, Intermediate (79)] in dichloromethane (5mL) were added triethylamine (40μL, 0.31mmol), and 4-hydroxypiperidine (55mg, 0.52mmol). The mixture was stirred at 45°C for 15 hours. It was concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/1.0M ammonia in methanol, 90/10). The appropriate fractions were combined and concentrated. The residue was dissolved into dichloromethane (2mL) and anisole (0.5mL). Trifluoroacetic acid (0.5mL) was added. The solution was stirred at 45°C for 3 hours. It was then directly loaded onto a cationic ion exchange column (Varian Mega Bond Elut SCX, 5g) washed with methanol and eluted with 1.0M ammonia in methanol. The appropriate fractions were combined and concentrated. The residue was triturated in dichloromethane then chromatographed through silica gel (dichloromethane/methanol, 90/10 as eluant) to provide 1-{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-piperidin-4-ol [19mg, Example 63]. LC/MS: 494.3 (M+H), R_T = 1,77 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.01 (s, 1h), 11.30 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.64 (dd, J1= 8.6 Hz, J2= 2.1 Hz, 1H), 4.54 (d, J= 4 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.49-2.35 (m, 6H), 2.15 (t, J= 9.7 Hz, 2H), 1.90 (t, J= 6.7Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.55-1.30 (m, 8H).

Example 64

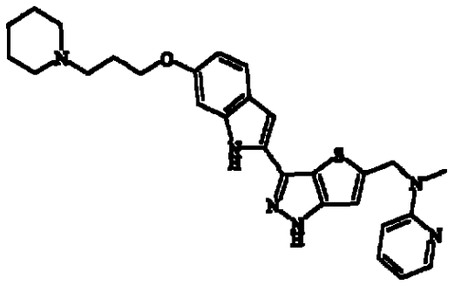
2-[5-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indole



This compound [LC/MS: 573.3 (M+H), R_T = 2.17 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.07 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.11 (brs, 2H), 2.64 (brs, 2H), 2.49-2.33 (m, 6H), 1.88 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.38 (m, 2H)] was prepared in 46% yield using procedures similar to those of Example 63, substituting 1-(4-fluoro-phenyl)-piperazine for 4-hydroxypiperidine in step 3 of Example 63.

Example 65

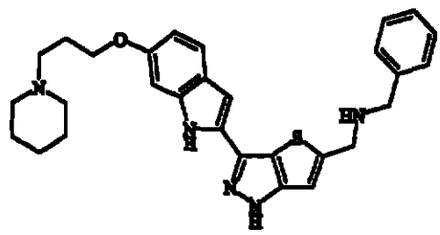
Methyl-{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-pyridin-2-yl-amine



This compound [LC/MS: 501.3 (M+H), R_T = 1.93 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.01 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.49 (d, J= 4.5Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J= 6.1Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.64 (d, J= 8.7H, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.43 (m, 6H), 1.91 (t, J= 6.4Hz, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)] was prepared in 6% yield using procedures similar to those of Example 63, substituting methyl-pyridin-2-yl-amine for 4-hydroxypiperidine in step 3 of Example 63.

Example 66

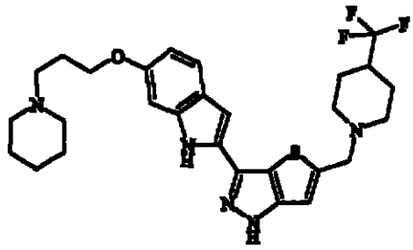
Benzyl-[3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl]-amine



This compound [LC/MS: 500.3 (M+H), R_T = 1.68 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.00 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.42-7.20 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 6.90 (d, J=2Hz, 1H), 6.64 (dd, J1= 2.2 Hz, J2= 8.5Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.98 (t, J= 6.5Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 2.94 (bs, 1H), 2.41 (t, J=1.9Hz, 2H), 2.34 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.38 (m, 2H)] was prepared in 37% yield using procedures similar to those of Example 63, substituting benzylamine for 4-hydroxypiperidine in step 3 of Example 63.

Example 67

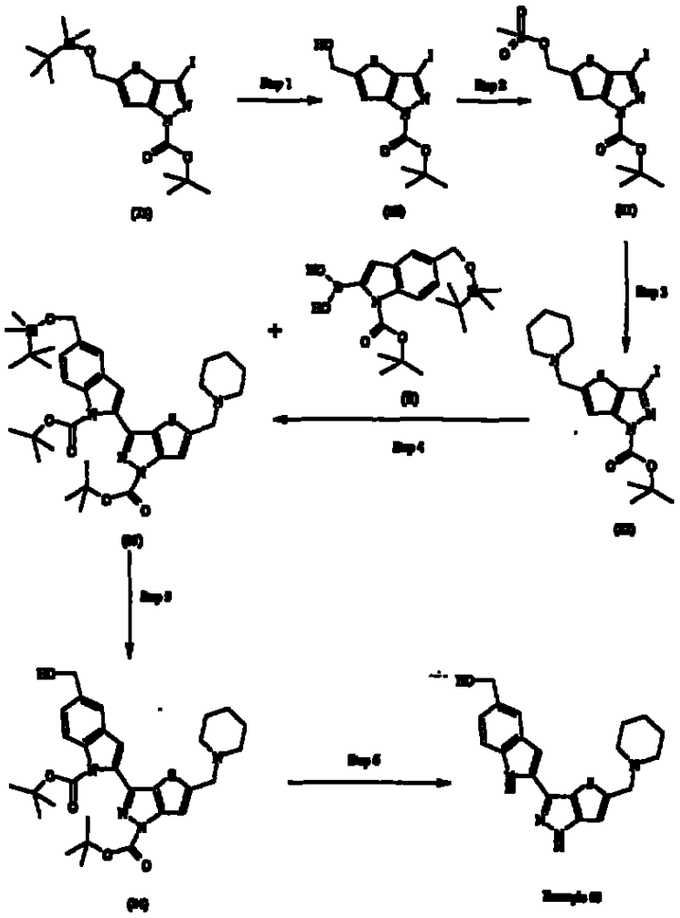
6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-2-[5-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indole



This compound [LC/MS: 546.3 (M+H), R_T = 1.66 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.03 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.98 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (d, J=11Hz, 2H), 2.43-2.27 (m, 7H), 2.07 (t, J=10.8Hz), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.50 (m, 6H), 1.37 (m, 2H)] was prepared in 36% yield using procedures similar to those of Example 63, substituting 4-trifluoromethyl-piperidine for 4-hydroxypiperidine in step 3 of Example 63.

Example 68

[2-(5-Piperidin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol



Step 1. To 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [410mg, 0.83mmol, Intermediate (73)] in tetrahydrofuran (5mL) was added a 1.0M TBAF solution in tetrahydrofuran (0.92mL, 0.92mmol) at 0°C. The solution was stirred at 0°C for 1 hour. The solvent was removed and the residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 90/10as eluant) to afford 5-hydroxymethyl-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [230mg, 73%, Intermediate (80)] as a white powder. LC/MS: 380.97 (M+H), R_T = 2.8 minutes.

Step 2. To 5-hydroxymethyl-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [220mg, 0.58mmol, Intermediate (80)] in dichloromethane (5mL) were added triethylamine (85μL, 0.67mmol), and methane sulfinyl chloride (50μL, 0.67mmol). The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes then at room temperature for 30 minutes. The solution was washed with saturated sodium bicarbonate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated to afford 3-iodo-5-methanesulfonyloxymethyl-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [220mg, 79%, Intermediate (81)] as a white foam. LC/MS: 458.97 (M+H), R_T = 3.39 minutes.

Step 3. To 3-iodo-5-methanesulfonyloxymethyl-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [210mg, 0.46 mmol, Intermediate (81)] in dichloromethane (3mL) were added triethylamine (70μL, 0.55mmol), and piperidine (55μL, 0.55mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was removed and the residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 95/05 as eluant) to produce 3-iodo-5-piperidin-1-ylmethyl-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [110mg, 53%, Intermediate (82)] as a white foam. LC/MS: 448.0 (M+H), R_T = 2.55 minutes.

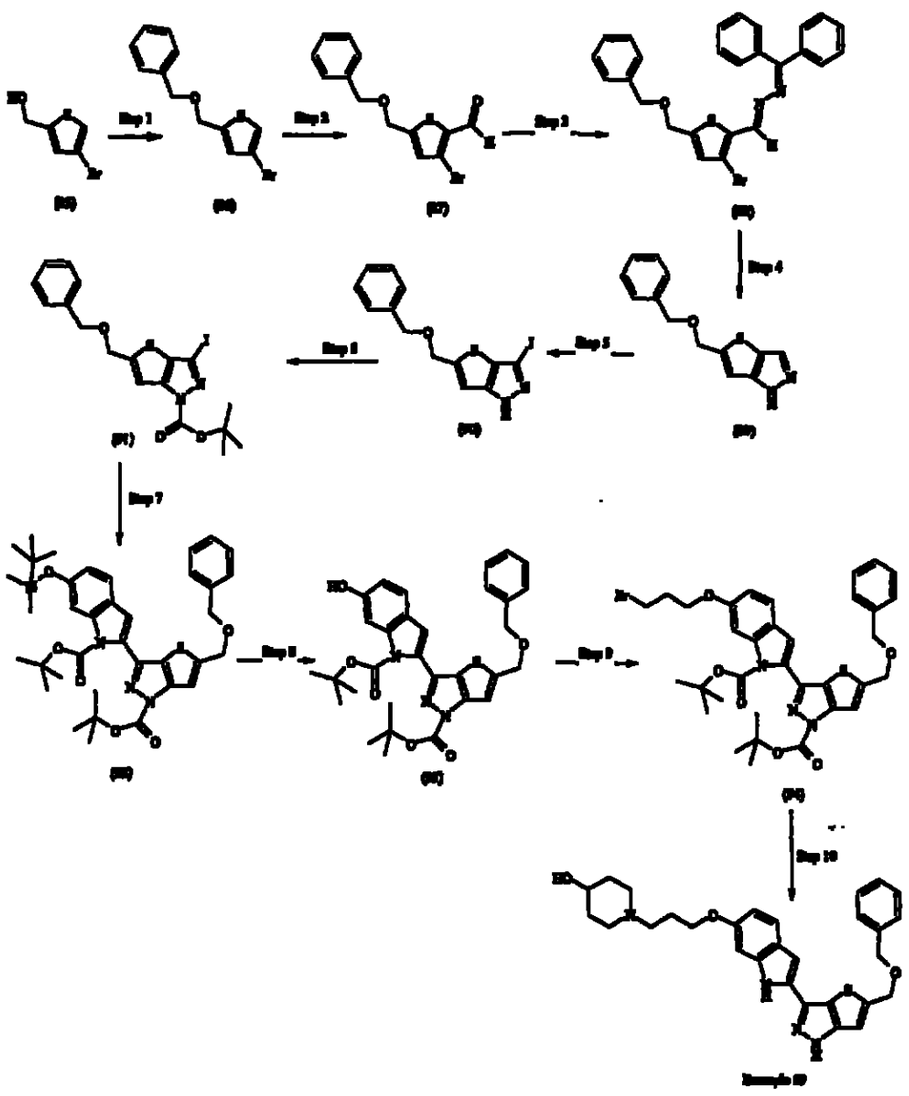
Step 4. To 3-iodo-5-piperidin-1-ylmethyl-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [390mg, 0.87mmol, Intermediate (82)] in 1,4-dioxane (8mL) were added 5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-1H-indole-2-boronic acid 1-carboxylic acid tert-butyl ester (450mg, 1.13mmol, Intermediate (8), prepared as described in Example 1-4 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861], and [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium(II) (complex with dichloromethane (1:1)) (50mg, 0.07mmol), followed by cesium carbonate (1.13g, 3.48mmol) and water (3mL). The mixture was stirred at 80°C for 3 hours. It was then extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residual oil was chromatographed through silica gel (dichloromethane/methanol, 95/05 as eluant) to produce 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [310mg, 53%, Intermediate (83)] as a white powder. LC/MS: 681.33 (M+H), R_T = 3.88 minutes.

Step 5. To 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [530mg, 0.78mmol, Intermediate (83)] in tetrahydrofuran (10mL) at 0°C was added a 1M solution of TBAF in tetrahydrofuran (0.86, 0.86mmol). The mixture was stirred at 0°C for 2 hours. It was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous ammonium chloride. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 80/20 as eluant) to afford 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-hydroxymethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [305mg, 70%, Intermediate (84)] as a white foam. LC/MS: 567.3 (M+H), R_T = 2.89 minutes.

Step 6. To 2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-hydroxymethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [280mg, 0.50mmol, Intermediate (84)] in a mixture of tetrahydrofuran (5mL) and water (1mL) was added sodium hydroxide (150mg, 3.75mmol). The mixture was stirred at 65°C overnight. It was diluted with ethyl acetate. The mixture was washed with saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/1.0M ammonia in methanol, 95/05 then 50/50 as eluant) to produce [2-(5-piperidin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol [10mg, 5%, Example 68] as a white powder. LC/MS: 367.1 (M+H), R_T = 2.22 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.08 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.53 (d, J= 5.8Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.44 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

Example 69

1-{3-[2-(5-Benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol



Step 1. To (4-bromo-thiophen-2-yl)-methanol (18.8g, 97.4mmol, Intermediate (85)] in tetrahydrofuran (200mL) was added sodium hydride (3.9g, 97.4mmol) at 0°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Tetrabutylammonium iodide (3.6g, 9.7mmol) was added followed by benzyl bromide (11.6mL, 97.4mmol). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Water was added. The resulting mixture was extracted with diethyl ether. The ether layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl

acetate, 90/10 as eluant) to provide 2-benzyloxymethyl-4-bromo-thiophene [29.2g, Intermediate (86)] (quantitative) as a yellow oil. LC/MS: 282.96 (M+H), R_T = 3.68 minutes.

Step 2. To 2-benzyloxymethyl-4-bromo-thiophene (29.2g, 103mmol, Intermediate (86)] in tetrahydrofuran (100mL) was added dropwise a 1.8M solution of LDA in tetrahydrofuran (63mL, 113mmol) at 0°C under nitrogen atmosphere. The solution was stirred at 0°C for 30 minutes. Then N-formyl piperidine (13.75mL, 127mmol) was added and the reaction was stirred at 0°C for 45 minutes, at room temperature for 15 minutes, and was quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residual oil was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 90/10 as eluant) to afford 5-benzyloxymethyl-3-bromo-thiophene-2-carbaldehyde [23.3g, Intermediate (87)] as an orange oil.

Step 3. To (5-benzyloxymethyl-3-bromo-thiophene-2-carbaldehyde (23.2g, 74.6mmol, Intermediate (87)] in ethanol was added hydrazone benzophenone (16.1g, 82mmol). The mixture was stirred at 80°C overnight. The solvent was removed. The residual oil was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 60/40 then 0/100 as eluant) to produce N-benzhydrylidene-N'-[1-(5-benzyloxymethyl-3-bromo-thiophen-2-yl)-methylidene]-hydrazine [34.1g, 68%, 2 steps, Intermediate (88)] as a yellow waxy solid. LC/MS: 489.0 (M+H), R_T = 1.48min and 1.84minutes.

Step 4. To N-benzhydrylidene-N'-[1-(5-benzyloxymethyl-3-bromo-thiophen-2-yl)-methylidene]-hydrazine (34g, 69.5mmol, Intermediate (88)] in toluene (500mL) were added hydrazone benzophenone (16.4, 83.4mmol), cesium carbonate (38.4g, 118.2mmol), 1,1'diphenylphosphinoferrocene (5.8g, 10.4mmol), and palladium (II) acetate (1.17g, 5.2mmol). The suspension was stirred at 90°C under nitrogen atmosphere until reaction is complete. The solvent was removed. The residual oil was chromatographed (ethyl acetate/n-heptane, 10/90 as eluant) to product an orange oil. It was dissolved in ethanol (350mL). Concentrated hydrochloric acid (100mL) was added. The dark mixture was stirred at 80°C for 15 hours then diluted with water. It was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through

silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 80/20 then 50/50 as eluant) to afford 5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [5.2g, 37%, Intermediate (89)] as an orange powder. LC/MS: 245.1 (M+H), R_T = 2.83 minutes. ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: tautomer 1: δ 12.97 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.15-7.05 (m,1H), 4.71 (s, 2H), 4.55 (s, 2H) tautomer 2: δ 13.27 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.15-7.05 (m,1H), 4.71 (s, 2H), 4.55 (s, 2H).

Step 5. 5-Benzyloxymethyl-3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [Intermediate (90), LC/MS: 371.0 (M+H), R_T = 3.49 minutes] was prepared in 77% yield using procedures similar to those of Example 5A, substituting 5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [Intermediate (89)] for 1H-thieno[3,2-c]pyrazole.

Step 6. 5-Benzyloxymethyl-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (91)] was prepared in 100% yield using procedures similar to those of Example 5B, substituting 5-benzyloxymethyl-3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole [Intermediate (90)] for 3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazole.

Step 7. 2-(5-Benzyloxymethyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (92)] was prepared in 39% yield using procedures similar to those of Example 5C, substituting 5-benzyloxymethyl-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (91)] for 3-iodo-thieno[3,2c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 6-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indole-2-boronic acid [Intermediate (74), prepared by the application of method described in Example 4-6 of International Patent Application Publication No. WO 02/32861] for 5-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)-1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indole-2-boronic acid.

Step 8. 2-(5-Benzyloxymethyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (93), LC/MS: 576.2 (M+H), R_T = 4.0 minutes] was prepared in 33% yield using procedures similar to those of Example 5D, substituting 2-(5-benzyloxymethyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (92)] for

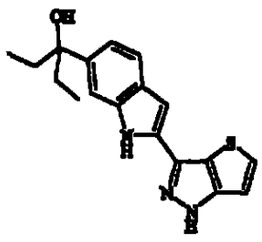
2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Step 9. 2-(5-Benzyloxymethyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-bromo-propoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (94), LC/MS: 696.0 (M+H), R_T = 4.82 minutes] was prepared in 72% yield using procedures similar to those of Example 5E, substituting 2-(5-benzyloxymethyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (93)] for 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2c]pyrazol-3-yl)-5-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

Step 10. 1-{3-[2-(5-Benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol [Example 69, LC/MS: 517.1 (M+H), R_T = 3.02 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.17 (bra, 1H), 11.35 (bra, 1H), 7.45-7.25 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J1= 8.6Hz, J2= 2.1Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.98 (t, J= 6.4Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.32 (m, 2H).] was prepared in 52% yield using procedures similar to those of Step 6 in Example 5, substituting 2-(5-benzyloxymethyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-bromo-propoxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [Intermediate (94)] for 5-(3-bromo-propoxy)-2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester and 4-hydroxypiperidine for piperidine.

Example 70

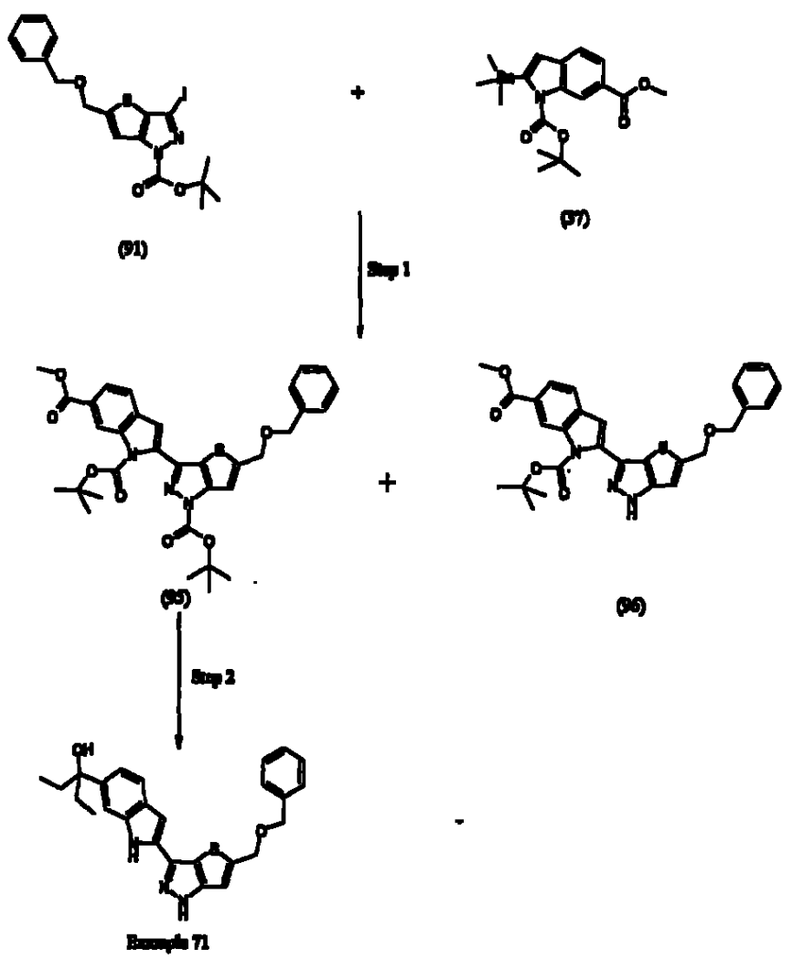
3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



To 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester [250mg, 0.5mmol, Intermediate (36)] in tetrahydrofuran (5mL) was added a 1.0M solution of ethyl magnesium bromide in tetrahydrofuran (2.5mL, 2.5mmol) at -45°C under nitrogen. The mixture was allowed to warm up and stirred at room temperature for 3 hours. An additional 2mL of 1.0M ethyl magnesium bromide solution was added. The resulting solution was stirred at room temperature overnight. It was then quenched with a mixture of brine and saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 50/50 as eluent) to produce 3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol [137mg, 92%, Example 70] as a white powder. LC/MS: 326.2 (M+H), R_T = 3.07 minutes; ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.18 (s, 1H), 11.43 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.18 (d, J= 5.2Hz, 1H), 6.94 (dd, J1=1.1Hz, J2= 8.4Hz, 1H), 6.56 (d, J=1.5Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 1.76 (m, 4H), 0.66 (t, j=6.2Hz, 6H).

Example 71

3-[2-(5-Benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



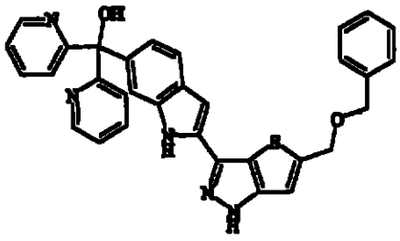
Step 1. To 5-benzyloxymethyl-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.78g, 3.78mmol, Intermediate (91)] in 1,4-dioxane were added successively copper iodide (0.07g, 0.38mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium(II) (complex with dichloromethane (1:1)) (0.14g, 0.19mmol), and trimethyl(indole- 1,6-dicarboxylic acid, 1-tert-butyl ester-6-methyl ester)tin [4.1g, 9.45mmol, Intermediate (37)]. The mixture was stirred at 90°C for 5 hours then at room temperature for 2 hours. It was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (n-heptane/ethyl acetate, 80/20 then 0/100as eluant) to give 2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester [1.66g,

71%, Intermediate (96), LC/MS: 618.3 (M+H), R_T = 4.57 minutes] as a yellow powder and 2-(5-benzyloxymethyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester [0.37g, 19%, Intermediate (95), LC/MS: 518.2 (M+H), R_T = 3.87 minutes] as a green powder.

Step 2. To 2-(5-benzyloxymethyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester [0.35g, 0.68mmol, Intermediate (95)] in tetrahydrofuran (5mL) at –78°C under nitrogen was added a 1.0M solution of ethylmagnesium bromide in tetrahydrofuran (1.7mL, 1.7mmol). The mixture was stirred at –78°C for 1 hour. An additional 1.7mL of 1.0M ethyl magnesium bromide solution was added. The temperature was raised to –45°C and the mixture was stirred for 1 hour. It was then allowed to warm up to room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed through silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 50/50 as eluent) to produce 3-[2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol [95mg, 61%, Example 71] as a beige powder. LC/MS: 446.3 (M+H), R_T = 3.19 minutes. ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.18 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.55 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 1.75 (m, 4H), 0.66 (m, 6H).

Example 72

[2-(5-Benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-di-pyridin-2-yl-methanol



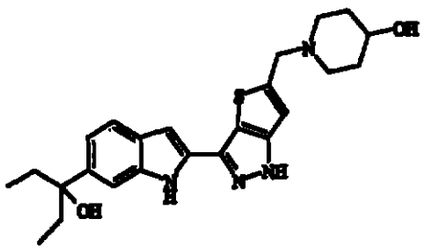
To 2-bromopyridine (305mg, 1.9mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (2mL), at –78°C in nitrogen atmosphere, was added a 2.5M solution of n-butyl lithium in tetrahydrofuran (0.76mL,

1.9mmol). A solution of 2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-indole-1,6-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 6-methyl ester [160mg, 0.38mmol, Intermediate (96)] in tetrahydrofuran (5mL) was added. The dark mixture was allowed to warm up slowly to room temperature. It was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed twice through silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 70/30 then 50/50 as eluent) to afford [2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-di-pyridin-2-yl-methanol [60 mg, 33%, Example 72] as a white powder. *LC/MS*: 544.2 (M+H), R_T = 2.65 minutes. ^{1}H NMR [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13.19 (bra, 1H), 11.45 (bra, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.63 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.43-7.26 (m, 9H), 7.19 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.73 (d, J= 3.7Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.58 (s, 2H).

The following compounds may be prepared by the application or adaptation of the methods described hereinabove:

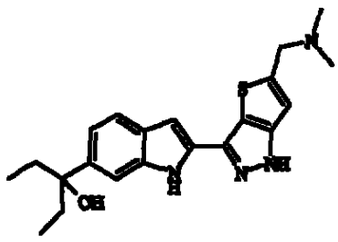
Example 73

1-[3-[6-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl]-piperidin-4-ol



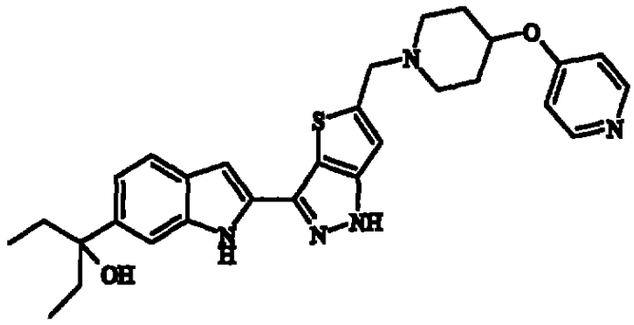
Example 74

3-[2-(5-dimethylaminomethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



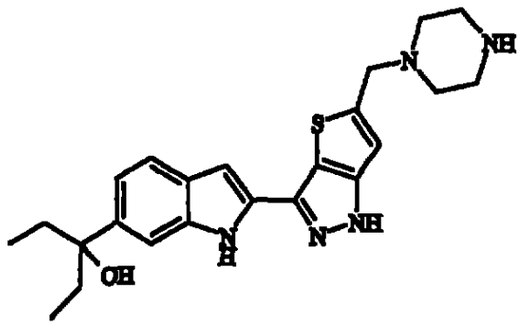
Example 75

3-(2-{5-[4-(pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}-1H-indol-6-yl)-pentan-3-ol



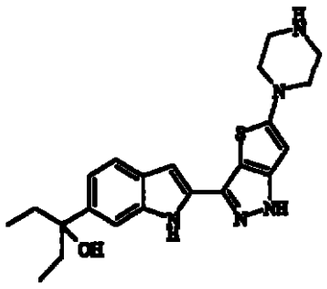
Example 76

3-[2-(5-piperazin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



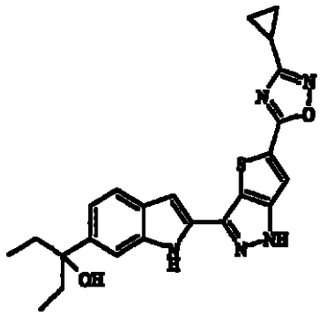
Example 77

3-[2-(5-piperazin-1-yl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



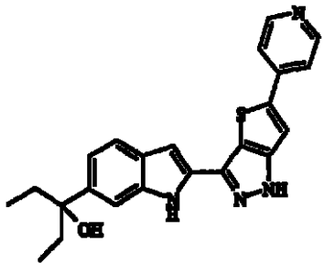
Example 78

3-[2-[5-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



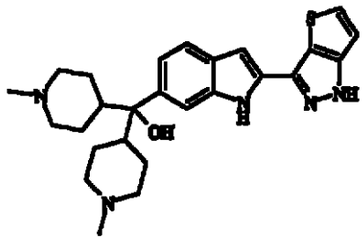
Example 79

3-[2-(5-pyridin-4-yl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



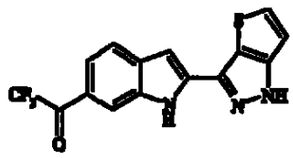
Example 80

bis-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanol



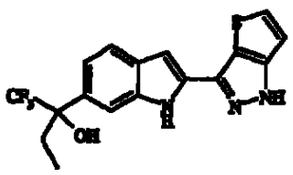
Example 81

3-[2-(5-difluoromethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



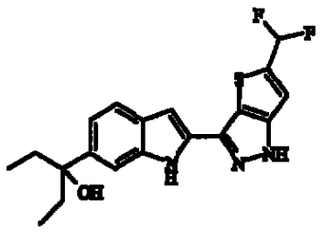
Example 82

4-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-piperidin-4-ol



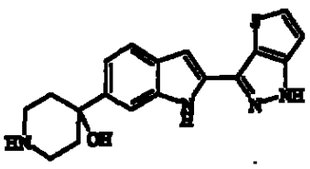
Example 83

6-(4-fluoro-piperidin-4-yl)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole



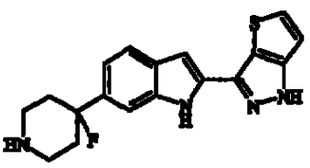
Example 84

2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-butan-2-ol



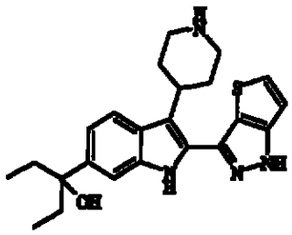
Example 85

1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-ethanone



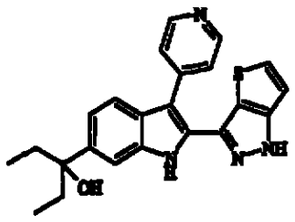
Example 86

3-[3-piperidin-4-yl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



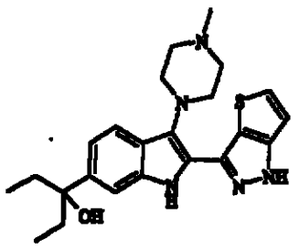
Example 87

3-[3-pyridin-4-yl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



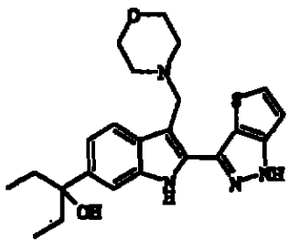
Example 88

3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



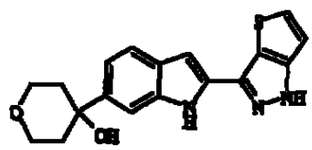
Example 89

3-[3-morpholin-4-ylmethyl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



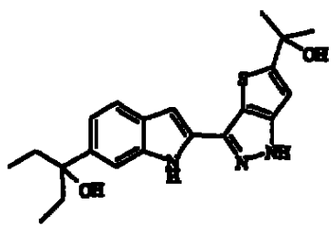
Example 90

4-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-tetrahydro-pyran-4-ol



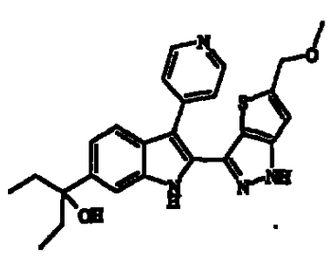
Example 91

3-{2-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yl}-pentan-3-ol



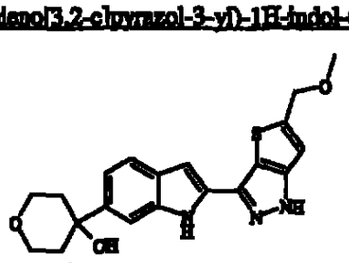
Example 92

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-pyridin-4-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



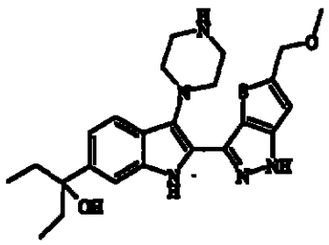
Example 93

4-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-tetrahydro-pyran-4-ol



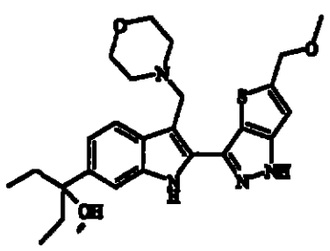
Example 94

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-piperazin-1-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



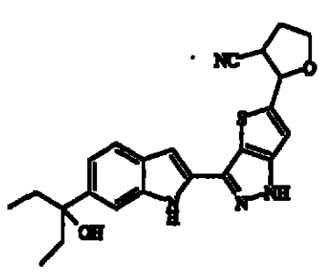
Example 95

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



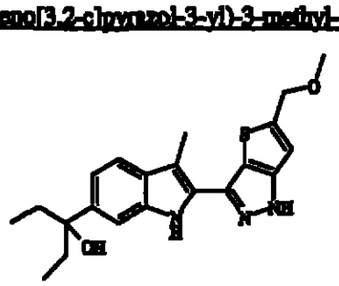
Example 96

2-[3-[6-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl]-tetrahydro-furan-3-carbonitrile



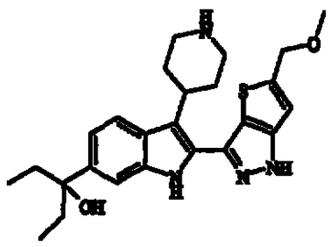
Example 97

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-methyl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol



Example 98

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol

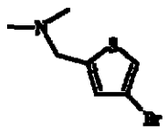


The detailed synthetic steps for example 22 are described in the following and in Figure 1:

With reference to Figure 1, the intermediate compounds (1), (2), (3), (4), (5), (6) and (7) are made as follows:

Intermediate (1)

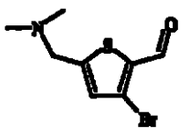
(4-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-dimethyl-amine



To a solution of 4-bromo-2-thiophene carboxaldehyde (5g, 26.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (50 mL) is added sodium triacetoxyborohydride (8.3g, 39.3 mmol) and dimethylamine (14.5 mL, 28.8 mmol) followed by acetic acid (1.55 mL, 39.3 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The insoluble is filtered and washed with diethyl ether. The mother liquor is concentrated. The resulting thick oil that is chromatographed through silica gel (dichloromethane-1.0M ammonia in methanol, 95:05 to 90:10 as eluant) to afford an orange oil. It is dissolved in dichloromethane and was washed with a saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer is dried over magnesium sulfate and concentrated to produce (4-bromo-thiophen-2-ylmethyl)-dimethyl-amine [4.08g, 71%, intermediate (1)] as an orange oil. LC/MS: R_T = 0.63 minutes, 219.99 m/e (M+H).

Intermediate (2)

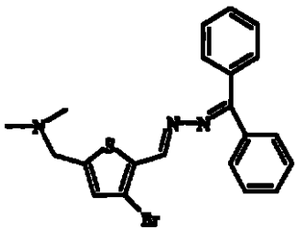
3-Bromo-5-dimethylaminomethyl-thiophene-2-carbaldehyde



To (4-bromo-thiophen-2-ylmethyl)-dimethyl-amine [4.08g, 18.5 mmol, Intermediate (1)] in tetrahydrofuran (40 mL) at 0°C and under a nitrogen atmosphere is added Lithium diisopropylamine(2.0M in tetrahydrofuran pentanes from Aldrich chemicals, 20.4 mmol). The orange solution is stirred at 0°C for 30 minutes. Then N-formylpiperidine is added (2.5 mL, 22.2 mmol). The mixture is allowed to stir at 0°C for 1hour. It is diluted with ethyl acetate washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residual orange oil was chromatographed through silica gel (dichloromethane-1.0M ammonia in methanol, 95:05 as eluant) to produce 3-bromo-5-dimethylaminomethyl-thiophene-2-carbaldehyde [4.4g,Intermediate (2)] as an orange oil. LC/MS: R_T = 0.47 minutes, 247.98 m/e (M+H).

Intermediate (3)

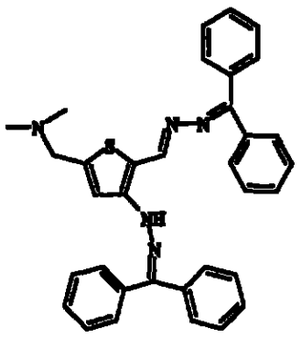
[5-(Benzhydrylidene-hydrazonomethyl)-4-bromo-thiophen-2-ylmethyl]-dimethyl-amine



To 3-bromo-5-dimethylaminomethyl-thiophene-2-carbaldehyde [4.30 g, 17.3 mmol, Intermediate (2)] in ethanol (40 mL) is added benzophenone hydrazone (3.75 g, 19.0 mmol). The solution was heated at 65°C for 5 hours. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is chromatographed through silica gel (n-heptane-ethyl acetate, 90:10 as eluant) to produce [5-(Benzhydrylidene-hydrazonomethyl)-4-bromo-thiophen-2-ylmethyl]-dimethyl-amine]5.57 g, 75%, Intermediate (3)] as an orange oil. LC/MS: R_T = 2.72 minutes, 426.05 m/e (M + H).

Intermediate (4)

[4-(N'-Benzhydrylidene-hydrazino)-5-(benzhydrylidene-hydrazonomethyl)-thiophen-2-ylmethyl]-dimethyl-amine

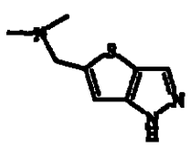


(4)

To compound (3) (5.5 g, 12.9 mmol) in solution in toluene (100 mL) is added benzophenone hydrazone (3.03 g, 14.4 mmol), cesium carbonate (7.15 g, 21.9 mmol), palladium diacetate (0.22 g, 2.80 mmol) and 1,1'-bis(diphenyl phosphino)-ferrocene (1.07 g, 1.94 mmol). The resulting suspension is heated 100°C for 4 1/2 hour. The solvent is then removed under reduced pressure. The residual oil is chromatographed through silica gel (dichloromethane-methanol, 100:0 to 90:10 as eluant) to produce [4-(N'-benzhydrylidene-hydrazino)-5-(benzhydrylidene-hydrazonomethyl)-thiophen-2-ylmethyl]-dimethyl-amine [6.98g, 100%, Intermediate (4)] as an orange foam. LC/MS: R_T = 3.38 minutes, 542.21 m/e (M+H).

Intermediate (5)

Dimethyl-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl)-amine

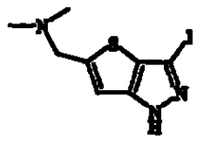


To [4-(N'-Benzhydrylidene-hydrazino)-5-(benzhydrylidene-hydrazonomethyl)-thiophen-2-ylmethyl]-dimethyl-amine [Intermediate (4)] in ethanol (100 mL) was added 50 mL

of concentrated hydrochloric acid. The dark red mixture is stirred at 85°C for 2hours. Water is added followed by solid sodium carbonate until pH is slightly basic. The reaction mixture is then extracted twice with ethyl acetate. The organic layer is dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue is chromatographed (ethyl acetate-1.0M ammonia in methanol, 90:10 as eluant) to produce dimethyl-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl)-amine [1.06g, 45% Intermediate (5)] as a brown solid. LC/MS: R_T = 0.4 minutes, 182.09 m/e (M+H).

Intermediate (6)

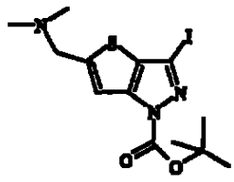
(3-Iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl)-dimethyl-amine



To dimethyl-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl)-amine [1g, 5.51 mmol, Intermediate (5)] in solution in dimethylformamide (10 mL) is added iodine (2.1 g, 8.3 mmol) and potassium hydroxide (0.930 g, 16.5 mmol). The dark solution is stirred at room temperature for 5 hours. Sodium bisulfite (1.5 g) in solution in water is added. The resulting suspension is extracted twice with ethyl acetate. The organic layer is dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue is chromatographed through silica gel (ethyl acetate-1.0M ammonia in methanol, 90:10 as eluant) to produce (3-iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl)-dimethyl-amine [0.87 g, 51%,Intermediate (6)] as a beige powder. LC/MS: R_T = 1.20 minutes, 307.98 m/e (M+H).

Intermediate (7)

5-Dimethylaminomethyl-3-iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To (3-Iodo-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl)-dimethyl-amine [0.77 g, 2.50 mmol, Intermediate (6)] in suspension in dichloromethane (10 mL) is added triethylamine (0.36 mL, 2.75 mmol), tert-butylcarbonyl anhydride (0.66 g, 3.00mmol) and 4-dimethyl aminopyridine (60 mg, 0.2 mmol). The suspension turns quickly to a solution. The solvent is then removed. The residue is chromatographed through silica gel (ethyl acetate as eluant) to afford 5-Dimethylaminomethyl-3-Iodo-thieno[3,2-c]pyrazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester [960 mg, 94%, Intermediate (7)] as a yellow solid. LC/MS: R_T = 2.07 minutes, 408.01 m/e (M+H).

IN VITRO TEST PROCEDURES FOR ITK

Anti-CD3 stimulated IL-4 Assay from Murine splenocytes.

Introduction

The tyrosine kinase ITK is involved in intracellular signaling events induced by several lymphocyte surface receptors. Since ITK deficient mice show an impairment in IL-4 production from T cells, a cell based assay for IL-4 production is used to measure the cellular potency of the ITK inhibitors of the present invention. In this assay the level of IL-4 is measured from the media of anti-CD3-stimulated murine splenocytes, and the ability of compounds of the present invention to inhibit this response is determined.

Assay Conditions

Spleens from the mouse strain BALB/c are isolated and used to prepare a suspension of mixed splenocytes. The spleens are homogenized with cell strainer (Falcon Cat#352350 and 5ml syringe) in RPMI media. The mixture is spun down, and the pellets are suspended in 3ml of Red Blood Cell Lysing Buffer (Sigma Cat#7757) and left for 10 minutes at room temperature. Cells are spun down again, and resuspended in RPMI with 10% FBS and passed through cell strainer. Total cell numbers are determined with hemocytometer.

Splenocytes are adjusted to a cell density of 10 million per ml of RPMI medium supplemented with 10% Foetal Bovine Serum (FBS) and 100uls of the suspension plated out per well of a 96 round bottom plate. 50uls of RPMI medium containing 4x the final concentration of test

compound is added per well. For IC50 determination the following concentrations of compound are used. The starting concentration is 10uM and 7 series of 1:3 dilutions are followed, and each compound concentration is set up in triplicate wells. 50ul of 4x concentration are added. Cell cultures are then stimulated by addition of 50 ul of a 4ug/ml solution of anti-CD3 antibody, (BD Bioscience Cat# 553166) made up in RPMI plus 10% FBS media, and incubated in a 37°C CO2 incubator for 3 days. At the end of the 3 day incubation, culture medium is taken and 50 uls used to assay IL-4 production by ELISA (IL-4 ELISA kit from R&D Systems, city. Cat# M4000 kit) according to the standard conditions described by the manufacturer.

IL-4 levels are plotted as a function of compound concentration. The concentration of compound resulting in 50% inhibition of IL-4, termed IC50(IL-4), is determined from the resulting curve.

- Assay Procedure

1. Add 100ul of 1X10E7/ml mouse splenocytes in RPMI plus 10% FBS media to 96 well round bottom plates.
2. Add 50ul of Itk compounds (4x final concentration) in RPMI plus 10% FBS media
3. Add 50ul of 4ug/ml anti-CD3 antibody in RPMI plus 10% FBS media
4. Incubate at 37c CO2 incubator for 3 days
5. Transfer 150ul culture media into fresh plate
6. 50ul of the media is subject to Elisa analysis (R & D Cat# M4000 kit)

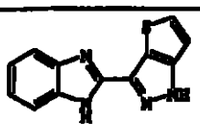
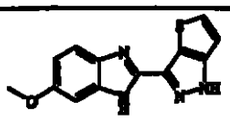
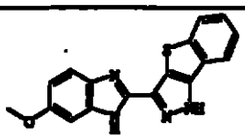
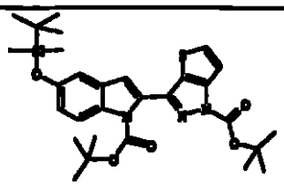
<u>FlashPlate ITK Protocol for ITK Inhibition Determination</u>

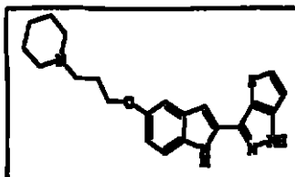
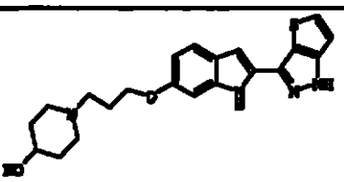
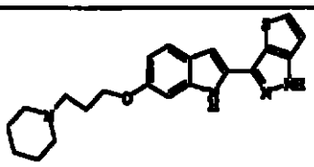
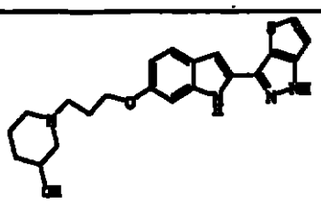
ITK kinase is produced with an N-terminal Maltose Binding Protein tag (MW= ~114 kDa) using a Baculovirus expression system. The transfer of radioactive [γ-^{33}P] phosphate from [γ -^{33}P]ATP to ITK during the autophosphorylation of ITK is measured by scintillation counting. Streptavidin-coated FlashPlate Plus™ 384 well microplates (PerkinElmer Life Sciences) are designed for in-plate radiometric assays. The interior of

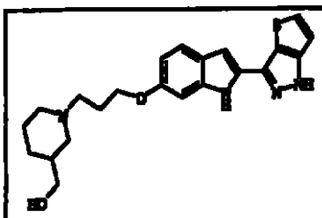
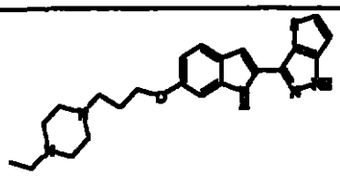
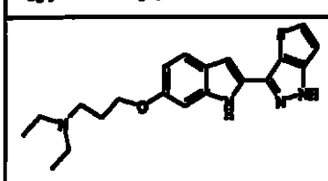
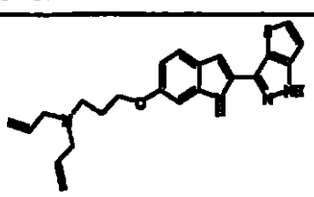
each well is permanently coated with a thin layer of scintillant and a covalently bound layer of Streptavidin. ITK is incubated with [γ -^{33}P]ATP, biotinylated anti-MBP antibody (Cell Signaling Technology™) and test compounds in a 384-well Streptavidin-coated FlashPlate. The biotinylated anti-MBP binds tightly to the MBP-tagged ITK and cross-links it to Streptavidin on the plate surface. Unreacted ^{33}P-ATP is washed away and ^{33}P-phosphorylated ITK is measured when the [γ -^{33}P] incorporated into ITK stimulates the scintillant on the well to emit light. Radioactivity is assessed in a Packard TopCount scintillation counter. Reagents are pipetted and dispensed using Beckman Biomek robotic equipment. Test compounds (2 µl per well) are pre-diluted from 1mM 100% dimethyl sulfoxide solutions into water containing 30% dimethyl sulfoxide to produce dose response curves (10 point curves from (final) 30 µM to ~1 nM); all tests are performed in duplicate. Background binding is assessed by substituting the enzyme inhibitor EDTA (25mM final concentration) for test compound and maximal binding is assessed by inclusion of assay buffer instead of compound. Test compounds are added to the wells first (2 µl) followed by 10 µl enzyme solution in assay buffer. After 30 minutes pre-incubation, all other reagents are added in a 10 µl volume. The final reagent concentrations/well are as follows: 20 nM enzyme, 0.25 µCi [γ-^{33}P]ATP, assay buffer: 20 mM HEPES (pH 7.5), 0.15 M NaCl, 3mM $MgCl_2$, 3mM $MnCl_2$, 0.01% Triton X-100, 1 mM DTT, 5% glycerol and 0.01% γ-globulin. The plate is incubated at room temperature (RT) for 60 minutes for the kinase reaction. The reaction is stopped with 20 µl of 50mM EDTA and the biotinylated anti-MBP is allowed to bind to the ITK and the Streptavidin for a further 60 minutes at RT. The unbound reagents are washed away with 2 x 100 µl phosphate-buffered saline (PBS). Radioactivity is measured for 45 sec/well.

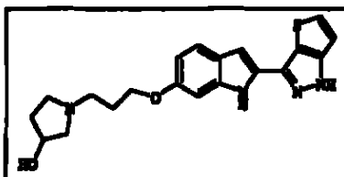
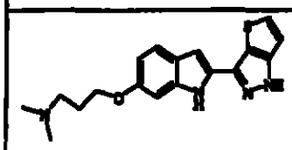
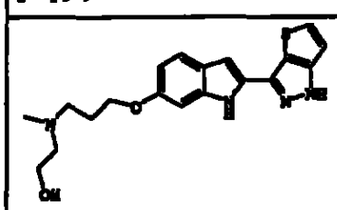
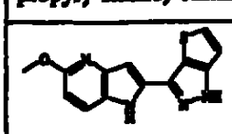
Results for compounds of the present invention in these tests are shown in Table I.

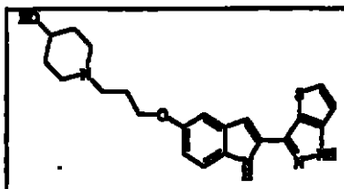
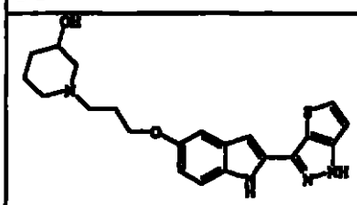
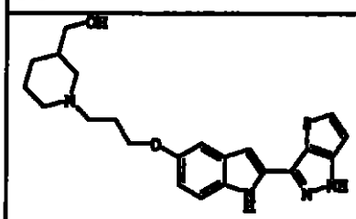
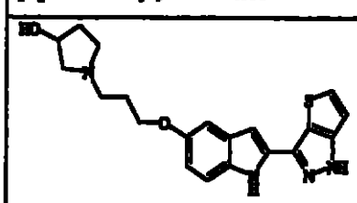
Table I

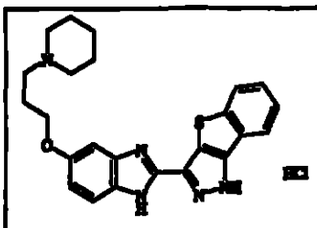
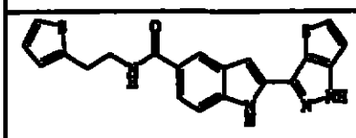
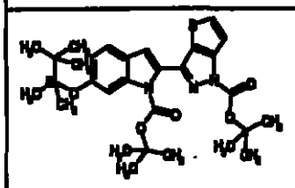
MOLSTRUCTURE & NAME	Molecular weight	Observed M+H	HPLC Retention Time	IC_{50} (enzyme inhibition)-nM	IC_{50} IL-4 release inhibition-assay nM
 2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole	240.05	241.04	1.82	167	264
 6-Methoxy-2-(1-H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1-H-benzimidazole	270.06	271.05	1.9	157	164
 3-(6-Methoxy-1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-benzo[4,5]theino[3,2-c]pyrazole	320.07	321.05	2.43	86	2900
 2-(1-tert-Butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester	569.24	570.1	4.29		

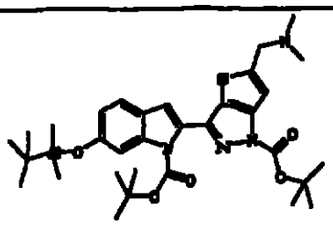
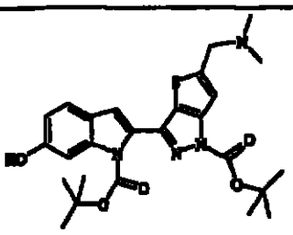
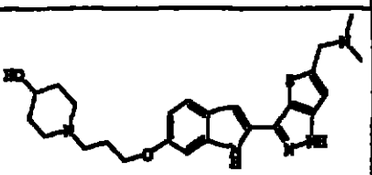
 5-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole	380.52	381.18	2.18	16.6	153
 1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol	396.16	397.18	2.17	3.65	180
 6-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole	380.17	381.18	2.32	1.89	163
 1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol	396.16	397.4	2.45	1.62	11.3

 (1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-yl)-methanol	410.18	411.29	2.49	2.08	129
 6-[3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole	409.19	410.3	2.27	2.94	289
 Diethyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine	368.17	369.19	2.35	5.22	
 Diallyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine	392.17	393.14	2.48	12.3	

 1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-pyrrolidin-3-ol	382.15	383.17	2.2	15.1	
 Dimethyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine	340.14	341.13	2.18	24.2	
 2-(Methyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amino)-ethanol	370.14	371.25	2.13	3.26	
 5-(Methoxy-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine	270.05	271.02	2.03	224	

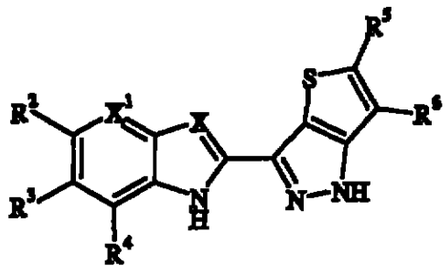
 1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol	396.16	397.17	2.03	40.9	
 1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol	396.16	397.2	1.87	76.3	
 (1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-3-yl)-methanol	410.17	411.18	2.07	41	
 1-{3-[2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-pyrrolidin-3-ol	382.14	383.2	2.48	45.7	

 3-(5-(3-Piperidin-1-yl-propoxy)-1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole hydrochloride	431.18	432.18	2.49	112	
 2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-carboxylic acid(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide	392.07	393.2	3.22		
 2-(1-tert-Butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester	569.24	570.2	4.22		

 2-(1-tert-Butoxycarbonyl-5-dimethylaminomethyl--1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester	626.29	627.28	3.73		
 2-(1-tert-Butoxycarbonyl-5-dimethylaminomethyl--1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester	512.2	513.2	2.47		
 1-{3-[2-(5-Dimethylaminoethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1h-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol	453.2	454	1.87		

We claim:

1. A compound of formula I:



wherein:

X is N, or C-R^7;

X^1 is N, or C-R^1;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted acylamino, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkoxyalkyl, $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$-, $(Y^1)(Y^2)N$-, optionally substituted alkoxycarbonyl, optionally substituted alkylsulfinyl, optionally substituted alkylsulfonyl, optionally substituted alkylsulfonylcarbamoyl, optionally substituted alkylthio, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aroyl, optionally substituted aryl, optionally substituted aroylamino, optionally substituted arylalkyl, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted arylalkyloxyalkyl, optionally substituted arylalkyloxycarbonyl, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted arylalkylthio, optionally substituted aryloxy, optionally substituted aryloxycarbonyl, optionally substituted arylsulfinyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted arylsulfonylcarbamoyl, optionally substituted arylthio, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkoxyalkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkylalkyl, optionally substituted cycloalkyloxy, optionally substituted heteroaroyl, optionally substituted heteroaroylamino, optionally substituted heteroarylalkyl, optionally substituted heteroarylalkoxy, optionally substituted heteroarylalkyloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted

heteroaryloxyalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted heteroarylsulfonylcarbamoyl, optionally substituted heterocycloalkylalkyl, optionally substituted heterocycloalkyloxy, optionally substituted heterocycloalkyloxyalkyl, halo, hydroxy, trifluoromethyl, nitro, optionally substituted hydroxyalkyl, carboxy, and cyano; or R^5 and R^6, together with the two double-bonded carbons to which they are attached, form an optionally substituted benzene ring;

R^7 is hydrogen, halo or optionally substituted alkyl; and

Y^1 and Y^2 are independently hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl, or Y^1 and Y^2, together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted heteroaryl group, or an optionally substituted heterocycloalkyl group;

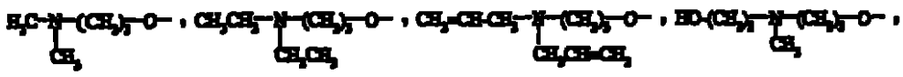
2. A prodrug, acid bioisostere, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of a compound of claim 1, or a prodrug, or acid bioisostere of said salt or solvate.

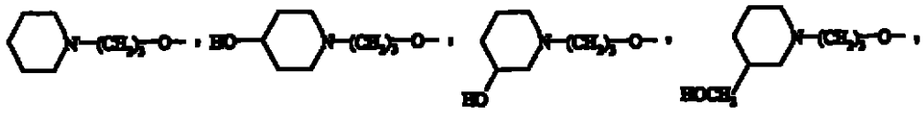
3. A compound of claim 1, wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted acyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted alkoxycarbonyl, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, carboxy, halo or $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$-, where Y^1 and Y^2 are independently hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl, or Y^1 and Y^2, together with the nitrogen to which they are attached form an optionally substituted heteroaryl group, or an optionally substituted heterocycloalkyl group.

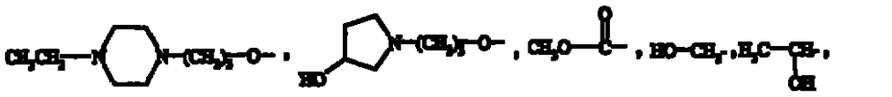
4. A compound of claim 3, wherein X and X^1 are independently N, C-H, or C-halo; one of R^2 and R^3 is hydrogen; and R^6 is hydrogen.

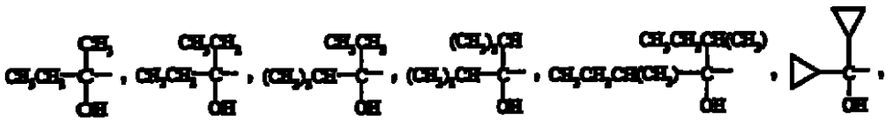
5. A compound of claim 3, wherein X^1 is C-H; X is N, C-Br or C-H;

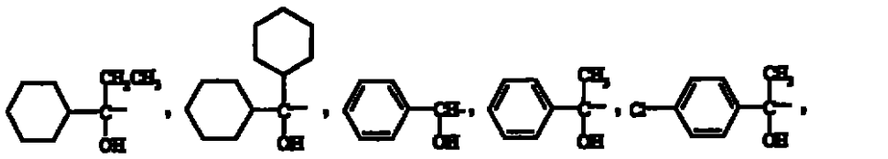
6. A compound of claim 5, wherein one of R^2 and R^3 is hydrogen and one of R2 and R3 is selected from the group consisting of hydrogen, $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, CH_3-O-,

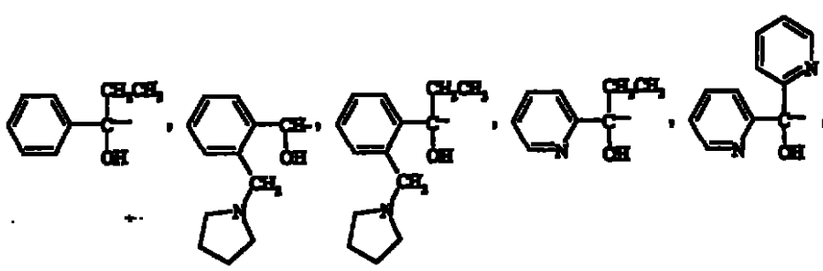


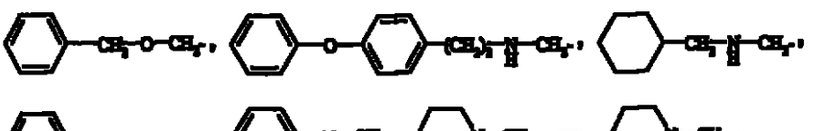


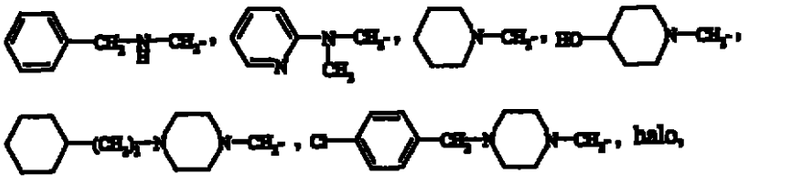


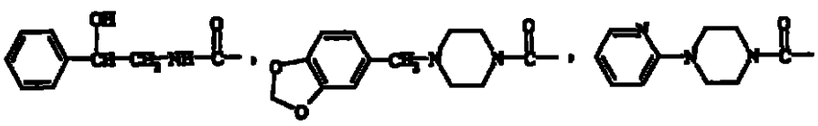


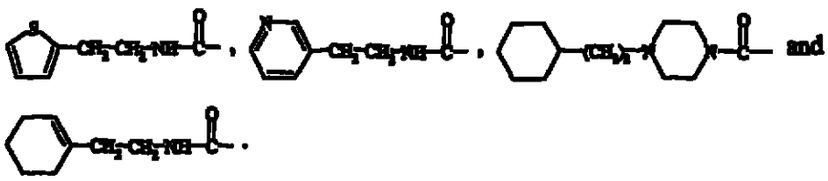






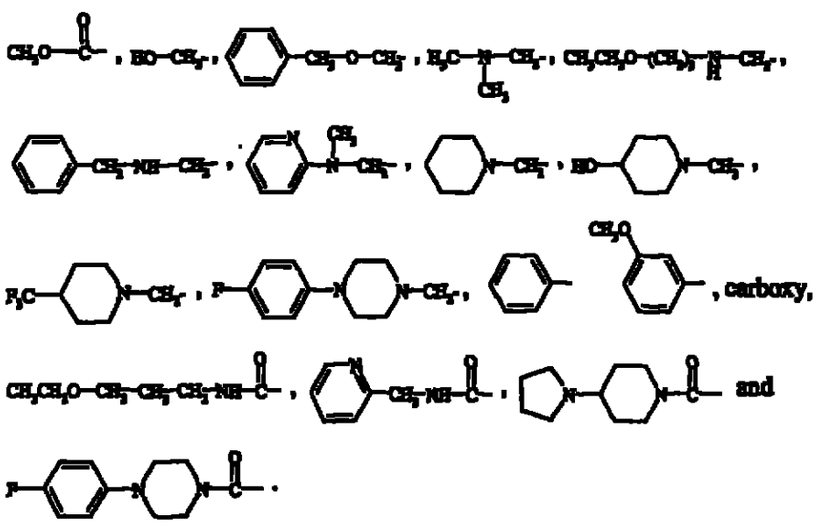






7. A compound of claim 5, wherein R^4 is hydrogen;

8. A compound of claim 6, wherein R^5 is selected from the group consisting of hydrogen,



9. A prodrug, acid bioisostere, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of a compound of claim 7, or a prodrug, or acid bioisostere of said salt or solvate.

10. A compound of claim 7, which is selected from the group consisting of:
2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole,
6-methoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole,
3-(6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole,
6-(3-piperidin-1-ylpropoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-benzimidazole,
5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2c]pyrazol-3-yl)-indole,
1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol,
6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole,

1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol,
(1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-yl)-methanol,
6-[3-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole,
dimethyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine, ,
diethyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine,
diallyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amine,
1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-pyrrolidin-3-ol,
2-(methyl-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-amino)-ethanol,
1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol,
1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol,
(1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-piperidin-3-yl)-methanol,
1-{3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yloxy]-propyl}-pyrrolidin-3-ol,
3-(5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-Benzoimidazol-2-yl)-1H-benzo[4,5]thelno[3,2-c]pyrazole,
2-{1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-carboxylic acid(2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide,
1-{3-[2-(5-dimethylaminoethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1h-indol-6-yloxy]-propyl}-
piperidin-4-ol,
2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-
indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester;
2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-
indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester;
2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-dimethylaminomethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(tert-butyl-
dimethyl-silanyloxy)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester; and
2-(1-tert-butoxycarbonyl-5-dimethylaminomethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-hydroxy-
indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester;
[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol,
phenyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol,
phenyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanone,
1-phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol,
(S)-1-phenyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-ethanol,
1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-one,
1-cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol,
1-cyclohexyl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol, enantiomer 1,

1-pyridin-2-yl-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol,
2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol,
(R)-2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-butan-2-ol,
1-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-propan-1-ol,
3-(5-acetyl-1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-2-yl)-thieno[3,2-c]pyrazole-1,5-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 5-methyl ester,
3-(5-acetyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester,
3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid,
[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl]-methanone,
3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (3-ethoxy-propyl)-amide,
3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid methyl ester,
3-(5-hydroxymethyl-1H-indol-2-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (pyridin-2-ylmethyl)-amide,
5-bromo-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole,
2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid methyl ester,
dicyclopropyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanol,
(4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone,
[4-(2-cyclohexyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone,
2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-amide,
2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-cyclohex-1-enyl-ethyl)-amide,
2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amide,
(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanone,
2-(1H-Thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole-6-carboxylic acid (2-pyridin-3-yl-ethyl)-amide,
cyclohexylmethyl-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amine,
5-[4-(4-chloro-benzyl)-piperazin-1-ylmethyl]-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole,

[2-(4-phenoxy-phenyl)-ethyl]-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-ylmethyl]-amine,
3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-benzoimidazol-2-yl]-1H-benzo[4,5]thieno[3,2-c]pyrazole,
1-{3-[2-(5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-3-ol,
1-{3-[2-(5-Phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol,
2-(5-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indole,
1-(3-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yloxy}-propyl)-piperidin-4-ol,
5-methoxy-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine,
3-bromo-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole,
{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl}-methanol,
1-{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-piperidin-4-ol,
2-{5-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}-6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indole,
methyl-{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-pyridin-2-yl-amine,
benzyl-{3-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-amine,
6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-[5-(4-trifluoromethyl-piperidin-1-ylmethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indole,
[2-(5-piperidin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-5-yl]-methanol,
1-{3-[2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yloxy]-propyl}-piperidin-4-ol,
3-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,
3-[2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol, and
[2-(5-benzyloxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-di-pyridin-2-yl-methanol.

11. A compound of claim 1, which is selected from the group consisting of:
1-{3-[6-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-ylmethyl}-piperidin-4-ol,
3-[2-(5-dimethylaminomethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

3-(2-{5-[4-(pyridin-4-yloxy)-piperidin-1-ylmethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}-1H-indol-6-yl)-pentan-3-ol,

3-[2-(5-piperazin-1-ylmethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

3-[2-(5-piperazin-1-yl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

3-{2-[5-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yl}-pentan-3-ol,

3-[2-(5-pyridin-4-yl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

bis-(1-methyl-piperidin-4-yl)-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-methanol,

3-[2-(5-difluoromethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

4-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-piperidin-4-ol,

6-(4-fluoro-piperidin-4-yl)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indole,

2-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-butan-2-ol,

1-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-ethanone,

3-[3-piperidin-4-yl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

3-[3-pyridin-4-yl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

3-[3-morpholin-4-ylmethyl-2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

4-[2-(1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-tetrahydro-pyran-4-ol,

3-{2-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-1H-indol-6-yl}-pentan-3-ol,

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-pyridin-4-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

4-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-1H-indol-6-yl]-tetrahydro-pyran-4-ol,

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-piperazin-1-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-morpholin-4-ylmethyl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

2-{3-[6-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-1H-indol-2-yl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-5-yl}-tetrahydro-furan-3-carbonitrile,

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-methyl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol,

and

3-[2-(5-methoxymethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol-6-yl]-pentan-3-ol.

12. A prodrug, acid bioisostere, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of a compound of claim 10 or 11, or a prodrug, or acid bioisostere of said salt or solvate.

13. A method for treating a patient with a pathological condition related to overproduction of Th2 cytokine comprising a step of administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 1.

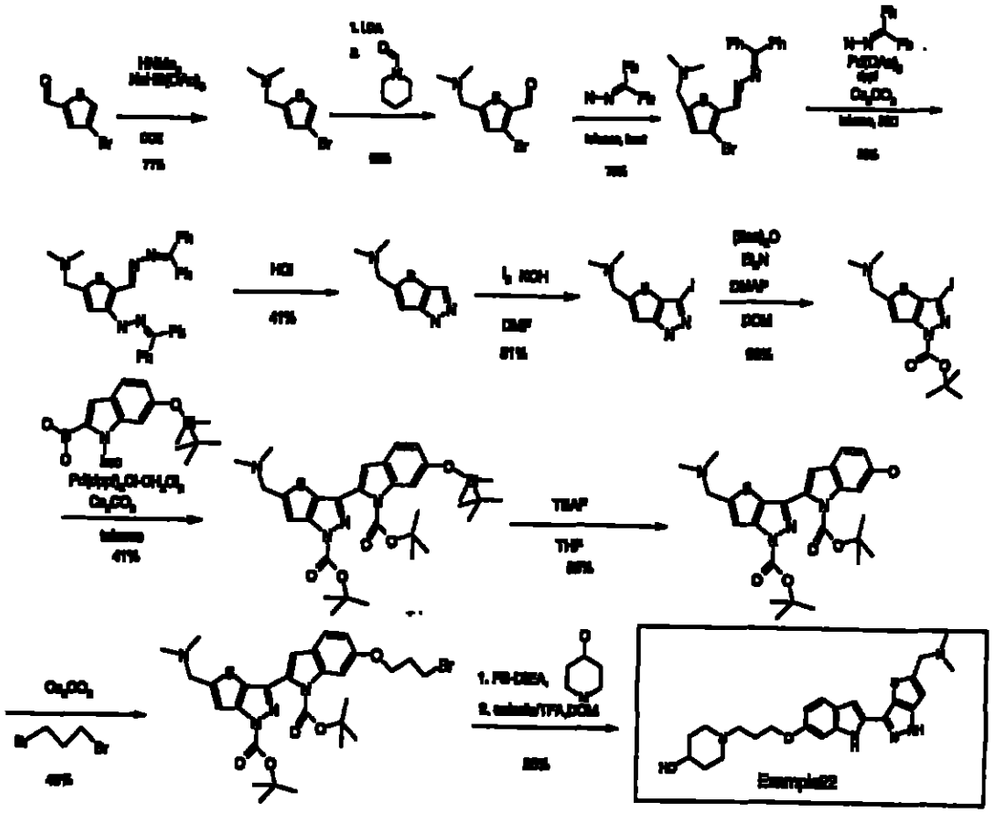
14. A method for treating a patient with a pathological condition related to overproduction of Th2 cytokine comprising a step of administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound of claim 10 or 11.

15. A method of claim 13, wherein said pathological condition is asthma.

16. A pharmaceutical product comprising an active ingredient and a pharmaceutically acceptable incipient, said active ingredient being a compound of claim 1.

17. A pharmaceutical product of claim 16, wherein said active ingredient is a compound of claim 9.

FIG. 1



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de marzo de 2005 (24.03.2005)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/026175 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 495/04
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/023814
(22) Fecha de Presentación Internacional: 23 Julio 2004 (23.07.2004)
(25) Idioma de Presentación: Inglés
(26) Idioma de Publicación: Inglés
(30) Datos de Prioridad:
60/501,159 8 Septiembre 2003 (08.09.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.** (US/US); 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807 (US).

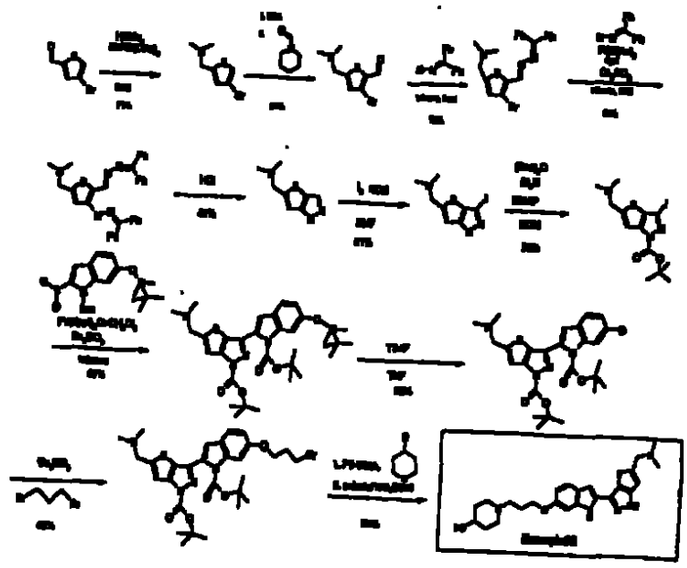
(72) Inventores: y
(7 5) Inventores/Solicitantes (sólo US): JURCAK John Gerard (US/US); 2431 13th Street, ethlehem, PA 18020(US), BARRAGUE Matthieu (FR/US); 652 First Street, Apartment 4B, Hoboken, NJ 07030 (US), GILLESPY Timothy Alan (US/US); 42 Foxhill Lane, Hillsborough, NJ 08844 (US), EDWARDS Michael Louis (US/US); 31 Rolling Hill Drive, Morristown, NJ 07960 (US), MUSICK Kwon Yon (US/US); 13 Hidden Pond Road, Raritan, NJ 08869 (US), WEINTRAUB Philip Marvin (US/US); 33 Casale Drive South, Warren, NJ 07059 (US), DU Yan (CN/US); 23 Sterling Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US), DHARANIPRAGADA Ramalinga, M. (US/US); 805 Taggert Drive, Belle Mead, NJ 08502 (us), PARKAR Ashfaq, Ahmed (GB/US); 141 Dunellen Avenue, Piscataway, NJ 08854 (US).

(74) Agentes:WANG George G.; AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., Route 202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54)Título: TIENOPIRAZOLES



Resumen: Tienopirazoles, su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y sus usos farmacéuticos en el tratamiento de estados de enfermedad capaces de ser modulados por la inhibición de las proteína quinasas, en particular la tirosina quinasa inducible por interleuquina-28ITK).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/023814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D495/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/035644 A (AVENTIS PHARMA SA ; GAUZY-LAZO LAURENCE (FR); LE-BRUN ALAIN (FR); BABI) 1 May 2003 (2003-05-01) the whole document Claim 1, definition of R1	1-17
X	WO 03/024969 A (ARRINGTON KENNETH L ; FRALEY MARK E (US); HANNEY BARBARA (US); KIM YUN) 27 March 2003 (2003-03-27) the whole document	1-17
X	WO 01/53268 A (AGOURON PHARMA) 26 July 2001 (2001-07-26) the whole document claim 1	1-17

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 December 2004	17/12/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31–70) 340–3016	Deutsch, W

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/023814

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 358 978 B1 (STILZ HANS ULRICH ET AL) 19 March 2002 (2002-03-19) the whole document	1-17
Y	US 6 462 036 B1 (DOYLE KEVIN J ET AL) 8 October 2002 (2002-10-08) the whole document	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/023814

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03035644	A	01-05-2003	FR	2831536 A1	02-05-2003
			CA	2466813 A1	01-05-2003
			EP	1442034 A1	04-08-2004
			WO	03035644 A1	01-05-2003
WO 03024969	A	27-03-2003	WO	03024969 A1	27-03-2003
WO 0153268	A	26-07-2001	AU	2953901 A	31-07-2001
			BG	107011 A	30-04-2003
			BR	0107783 A	19-11-2002
			CA	2388885 A1	26-07-2001
			CN	1394205 T	29-01-2003
			EE	200200398 A	15-10-2003
			EP	1250326 A2	23-10-2002
			HU	0203965 A2	28-05-2003
			JP	2003520273 T	02-07-2003
			MX	PA02007058 A	28-01-2003
			NO	20022117 A	16-09-2002
			NZ	518531 A	24-09-2004
			PL	357590 A1	26-07-2004
			SK	10052002 A3	04-03-2003
			WO	0153268 A2	26-07-2001
			US	2003139463 A1	24-07-2003
			US	2002161022 A1	31-10-2002
			ZA	200203040 A	11-08-2003
US 6358978	B1	19-03-2002	DE	19928424 A1	28-12-2000
			DE	10006297 A1	16-08-2001
			AU	769350 B2	22-01-2004
			AU	5404200 A	31-01-2001
			BR	0012450 A	02-04-2002
			CA	2377085 A1	04-01-2001
			CN	1356995 T	03-07-2002
			CZ	20014526 A3	13-03-2002
			EE	200100619 A	17-02-2003
			WO	0100610 A1	04-01-2001
			EP	1194425 A1	10-04-2002
			HR	20010944 A2	31-10-2003
			HU	0202028 A2	28-10-2002
			JP	2003503400 T	28-01-2003
			MX	PA01012283 A	30-07-2002
			NO	20016154 A	19-02-2002
			NZ	516348 A	30-06-2003
			PL	352399 A1	25-08-2003
			SK	18762001 A3	04-06-2002
			ZA	200110127 A	05-11-2002
US 6462036	B1	08-10-2002	AU	6327201 A	26-11-2001
			CA	2409225 A1	22-11-2001
			EP	1289525 A2	12-03-2003
			JP	2003533514 T	11-11-2003
			WO	0187846 A2	22-11-2001
			AU	762992 B2	10-07-2003
			AU	1909100 A	29-05-2000
			BG	105481 A	31-12-2001
			BR	9915132 A	07-08-2001
			CA	2350235 A1	18-05-2000
			EP	1127051 A2	29-08-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

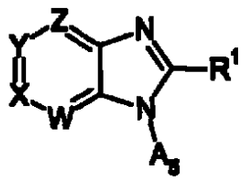
Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/023814 -

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6462036 B1		JP 2003517447 T	27-05-2003
		NO 20012219 A	13-06-2001
		SK 5282001 A3	07-01-2002
		CN 1335836 T	13-02-2002
		CZ 20011563 A3	12-02-2003
		HU 0200310 A2	28-11-2002
		ID 30132 A	08-11-2001
		PL 348210 A1	06-05-2002
		TR 200102277 T2	21-01-2002
		WO 0027822 A2	18-05-2000
		ZA 200103610 A	23-09-2002

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



(I)

dans laquelle :
X représente C-R2 et W, Y and Z identiques ou différents représentent CH ou CR3;
R1 représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, thiénopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle, oxodihydropyridazinyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle, oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyranopyrazolyle, tétrhydropyridinopyrazolyle, ou oxodihydropyridinopyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1, X2 ou X3 choisis parmi H, halogène, haloalkyle, OH, R4, NO2, CN, S(O)nR4, OR4, NY1Y2, COR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2, -OS(O)nR4, -OC(=O)R4 et thiényle éventuellement substitué,
R2 et R3 sont tels que :
soit R2 et R3, identiques ou différents, représentent H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et -OC(=O)R4
soit R2 représente H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2,

-N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et -OC(=O)R4 .

et R3 représente alkyle, haloalkyle, halogène et OR6

soit R2 et R3 forment ensemble un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,

R4 représente alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle éventuellement substitué, halogène, alkyle, hydroxyalkyle, OH, OR5, C(=O)NY3Y4, NY3Y4, alk-NY3Y4 et C(=O)OR6,

R5 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.

Y1 et Y2 sont tels que : soit Y1 et Y2 identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle éventuellement substitués,
soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3 et Y4 sont tels que : soit Y3 et Y4 identiques ou différents représentent hydrogène, alkényle, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle soit Y3 et Y4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé éventuellement substitué,

A5 représente H ou alkyl,

R6 est choisi parmi les valeurs de R5,

tous les radicaux alkyle (ou alk qui représente alkyle), alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, acylamino (NH-COalk), -C(=O)OR6, acyle-C(=O)R6, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, arylalcoxy, aryle, hétéroaryle, aryloxy, aryloxyalkyle, -C(=O)-NY3Y4 et NY3Y4,

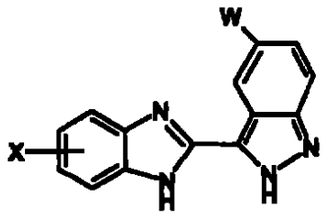
ces derniers radicaux contenant alkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et les radicaux acylamino NH-C(O)R5,

les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

n représente un entier de 0 à 2

étant entendu que lorsque R1 représente un radical indazolyle

pour donner les produits de formule (I) suivants :



(F)

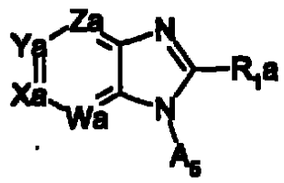
avec X représentant H, R2 ou R3 tels que définis ci-dessus, alors W représente forcément H ou alkyle non substitué

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les

acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (Ia) :

dans laquelle :



(Ia)

Xa représente C-R2a et Wa, Ya and Za identiques ou différents représentent CH ou CR3a ;

R1a représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1a, X2a ou X3a choisis parmi H, halogène, OH, R4a, OR4a, NY1aY2a, S(O)nR4a, -C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -N(R6a)C(=O)R4a, -N(R6a)SO2R4a, -N(R6a)C(=O)NY1aY2a, -N(R6a)C(=O)OR4a, -OC(=O)NY1aY2a et -OC(=O)R4a, -OS(O)nR4a et thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

R2a et R3a sont tels que:

soit R2a et R3a, identiques ou différents, représentent H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a

soit R2a représente H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a,

soit R2a et R3a forment ensemble un cycle -O-CH2-O ou -O-CH2-CH2-O-,

R4a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle éventuellement substitué, halogène,

alkyle, hydroxyalkyle, OH, OR5a, C(=O)NY3aY4a, NY3aY4a, alk-NY3aY4a et C(=O)OR6a,

R5a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués,

Y1a et Y2a sont tels que : soit Y1a et Y2a identiques ou différents représentent H, alkyle, alcoxyalkyle, aryloxyalkyle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, hétérocycloalkylalkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués, soit Y1a et Y2a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé éventuellement substitué,

Y3a et Y4a sont tels que : soit Y3a et Y4a identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle soit Y3a et Y4a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

A5 représente H ou alkyl,

tous les radicaux alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ,arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, acylamino (NH-C(O)R6a), -C(=O)OR6a, acyle-C(=O)R6a, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, arylalcoxy, aryle, hétéroaryle, aryloxy, aryloxyalkyle, -C(=O)-NY3aY4a et NY3aY4a,

ces derniers radicaux contenant alkyle, aryle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par

un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, carboxy libre, salifié ou estérifié et les radicaux acylamino NH-C(O)R6a,

les radicaux phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

R6a est choisi parmi les valeurs de R5a,

n représente un entier de 0 à 2

lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

3) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle :

X représente C-R2 et W, Y and Z identiques ou différents représentent CH ou CR3;

R1 représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle, imidazolyle, indolyle, indazolyle, thienopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle, oxodihydropyridazinyle, tétrahydropyrrolo-pyrazolyle, oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyrano-pyrazolyle, tétrahydropyridinopyrazolyle, ou oxodihydropyridinopyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1, X2 ou X3 choisis parmi H, halogène, haloalkyle, OH, R4, NO2, CN, S(O)nR4, OR4, NY1Y2, COR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2, -OS(O)nR4, -OC(=O)R4 et thiényle éventuellement substitué,

R2 et R3 sont tels que:

soit R2 et R3, identiques ou différents, représentent H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et -OC(=O)R4

soit R2 représente H, R4, halogène, haloalkyle, OH, NO2, CN, OR4, COR4, S(O)nR4, -C(=O)NY1Y2, -C(=O)OR4, -C(=O)OH, -NY1Y2, -N(R6)C(=O)R4, -N(R6)SO2R4, -N(R6)C(=O)NY1Y2, -N(R6)C(=O)OR4, -S(O)nOR4, -S(O)nNY1Y2, -OC(=O)NY1Y2 et -OC(=O)R4

et R3 représente alkyle, haloalkyle, halogène et OR6

soit R2 et R3 forment ensemble un cycle carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,

R4 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle, OH, OR5, C(=O)NY3Y4, NY3Y4 et C(=O)OR6,

R5 représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.

R6 représente H et alkyl C1-C4,

n représente un entier de 0 à 2

Y1 et Y2 sont tels que : soit Y1 et Y2 identiques ou différents représentent H, alkyle, alkényle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3Y4, -C(=O)OR6 et NY3Y4,

soit Y1 et Y2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3 et Y4 sont tels que : soit Y3 et Y4 identiques ou différents représentent hydrogène, alkényle, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle soit Y3 et Y4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique aminé,

A5 représente H ou alkyl,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

4) Produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes répondant à la formule (Ia) dans laquelle :
Xa représente C-R2a et Wa, Ya and Za identiques ou différents représentent CH ou CR3a ;

R1a représente aryle ou hétéroaryle choisis parmi les radicaux pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux X1a, X2a ou X3a choisis parmi H, halogène, OH, R4a, OR4a, NY1aY2a, S(O)nR4, -C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -N(R6a)C(=O)R4a, -N(R6a)SO2R4a, -N(R6a)C(=O)NY1aY2a, -N(R6a)C(=O)OR4a, -OC(=O)NY1aY2a et -OC(=O)R4a, -OS(O)nR4a et thiényle éventuellement substitué par un radical alkyle,

R2a et R3a sont tels que:
soit R2a et R3a, identiques ou différents, représentent H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a

soit R2a représente H, R4a, halogène, OH, OR4a, C(=O)NY1aY2a, -C(=O)OR4a, -C(=O)OH, et R3a représente alkyle, halogène et OR6a,
soit R2a et R3a forment ensemble un cycle -O-CH2-O- ou -O-CH2-CH2-O-,
R4a représente alkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, hétéroarylalkyle, arylalkyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi aryle, OH, OR5a, C(=O)NY3aY4a, NY3aY4a et C(=O)OR6a,

R5a représente alkyle, alkényle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroarylalkyle et hétérocycloalkylalkyle.

R6a représente H et alkyl C1-C4,

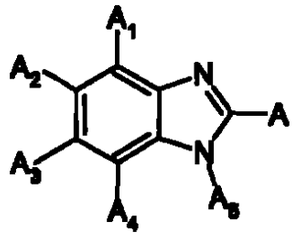
n représente un entier de 0 à 2

Y1a et Y2a sont tels que: soit Y1a et Y2a identiques ou différent représentent H, alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi hydroxyle, -C(=O)-NY3aY4a, -C(=O)OR6a et NY3aY4a, soit Y1a et Y2a forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,

Y3a et Y4a sont tels que: soit Y3a et Y4a idéntiques ou différent représentent hydrogène, alkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, hétéroaryle or hétéroarylalkyle soit Y3a et Y4a forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical cyclique aminé,

A5 représente H ou alkyl,
lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales.

5) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IA) :



(IA)

dans laquelle A représente un radical hétérocyclique saturé soit monocyclique renfermant 5 ou 6 chaînons soit bicyclique renfermant au plus 10 chaînons, ces chaînons étant tels que deux au moins représentent un atome d'azote et les autres identiques ou différents représentent un chaînon carboné ou un chaînon hétérocyclique choisi entre O, N et S, cet hétérocycle A étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les valeurs indiqués à la revendication 1 pour les radicaux X1, X2 ou X3,

A1, A2, A3 et A4 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alkényle, alcoxy, nitro, cyano, aryle, hétéroaryle, et aryloxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6A7 tel que soit A6 et A7 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, alcoxyalkyle, phénoxyalkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, hétérocycloalkylalkyle et hétéroarylalkyle éventuellement susbtitués , soit A6 et A7 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant 5 ou 6 chaînons éventuellement susbtitué,

étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1, A2, A3 et A4 peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un cycle

carboné renfermant 5 à 6 chaînons et un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S,

A5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

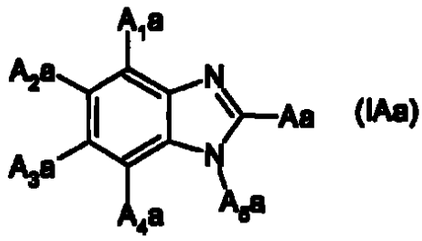
R6b représente hydrogène, alkyle, alkényle, cycloalkyle, phényle, phénylalkyle et cycloalkylalkyle,

tous les radicaux alkyle, alkényle, aryle, hétéroaryle, aryloxy, cycloalkyle et hétérocycloalkyle contenus dans les radicaux ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, alkyle, alcoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, phénylamino, phénylalkylamino, acylamino (NH-COR6), -C(=O)OR6b, acyle-C(=O)R6b, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, phénoxyalkyle, S(O)n-alk, S(O)n-NH2, S(O)n-NH(alk), S(O)n-N(alk)2, CF3, OCF3, NO2, CN, phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, thiényle, phénoxy, phénylalcoxy, -C(=O)-NH2, -C(=O)-NH(alk), C(=O)-N(alk)2,
tous les radicaux alkyle, alkényle, alcoxy et alkylthio ci-dessus étant linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone,
tous les radicaux phényle des radicaux ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par un radical dioxol,

n représente un entier de 0 à 2

lesdits produits de formule (IA) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (IA).

6) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 répondant à la formule (IAa) :



dans laquelle Aa représente un radical pyrazolyle, triazolyle ou indazolyle, cet hétérocycle Aa étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux XA1, XA2 ou XA3 choisis parmi les valeurs indiqués à la revendication 1 pour les radicaux X1, X2 ou X3,

A1a, A2a, A3a et A4a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, nitro, cyano, phényle et phénoxy, carboxy libre, salifié, estérifié par un radical alkyle ou amidifié par un radical NA6aA7a tel que soit A6a et A7a identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle, phényle, phénylalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, furylalkyle, thiénylalkyl et pyridylalkyle, soit A6a et A7a forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle eux-mêmes éventuellement substitués
étant entendu que deux radicaux consécutifs parmi A1a, A2a, A3a et A4a peuvent former avec le radical benzimidazole auquel ils sont attachés un cycle carboné de 5 à 6 chaînons renfermant un ou deux atomes d'oxygène éventuellement substitué,

A5a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

PATENT COOPERATION T EATY

J7938
111

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2004/023814	23.07.2004	08.09.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D495/04

Applicant
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Deutsch, W Telephone No. +49 89 2399-8281

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/023814

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ in written format

   ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in computer readable form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/023814

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

   ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

   Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/023814

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 13-15 with respect to industrial applicability

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 13-15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/023814

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-17
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-17
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-12,16,17
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

III

For the assessment of the present claims 13-15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 13-15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

V

Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/035644 A (AVENTIS PHARMA SA ; GAUZY-LAZO LAURENCE (FR); LE-BRUN ALAIN (FR); BABI) 1 May 2003 (2003-05-01)
D2: WO 03/024969 A (ARRINGTON KENNETH L ; FRALEY MARK E (US); HANNEY BARBARA (US); KIM YUN) 27 March 2003 (2003-03-27)
D3: WO 01/53268 A (AGOURON PHARMA) 26 July 2001 (2001-07-26)
D4: US-B-6 358 9781 (STILZ HANS ULRICH ET AL) 19 March 2002 (2002-03-19)
D5: US-B-6 462 0361 (DOYLE KEVIN J ET AL) 8 October 2002 (2002-10-08)

Novelty

The subject matter of the present claims is considered to be a novel selection from the general disclosures of D1, D3.

The subject matter of the present claims differs from that of D2, D4 and D5 through the thienopyrazole moiety.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D1, in view of the fact that the compounds of the present claims are a novel selection from the disclosures of D1 and in that the compounds inhibit protein kinases. In particular claim 1 discloses that the group R^1 can be inter alia a thienopyrazole group.

In view of the above the skilled person wishing to prepare further benzimidazole derivatives, which modulate protein kinase activity would have readily arrived at the claimed subject matter at least qualitatively.

The problem underlying the present invention must therefore be the provision of further compounds with unexpected properties compared with the closest prior art. In the absence of any evidence for these unexpected properties, an inventive step cannot at present be acknowledged for claim 1 and dependent claims.

The terms "optionally substituted" as used in the claims leads to the claiming of compounds, which inherently cannot solve the problem underlying the invention e.g. for steric reasons.

Reasonable alternatives to the tested examples are allowable, However it cannot be reasonable be predicted having regard for the term "optionally substituted", that the desired activity would be retained for many variants falling under the claims

Similar arguments apply to substituents containing a heterorayl or heterocyclyl molety.

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 to D5 is not mentioned in the description, nor is/are these documents identified therein.

VIII

The term "prodrug" used in theclaims does not appear to be allowable for the following reasons.

The said term does not satisfy Article 6 PCT. The term is to be seen as a functional feature. Functional features are however allowable only if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description and which do not require undue experimentation.

The term "bioisostere" used in the claim 14 leads to an unclear scope of claim, since it is unclear which structures are intended or where the borderlines lie.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

Tomado de:
Autoridad de búsqueda internacional

Para:

Ver formulario PCT/ISA/220

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(Norma PCT 43bis.1)

Fecha de envio (dia/mes/año) ver formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Referencia de archivo del solicitante o agente: Ver formulario PCT/ISA/220	PARA ACCION ADICIONAL Ver parágrafo 2	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/023814	Fecha De presentación internacional (dia/mes/año) 23.07.04	Fecha de prioridad (dia/mes/año) 08.09.2003
Clasificación internacional de patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D495/04		
Solicitante AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.		

1. La siguiente opinión contiene indicaciones concernientes a los siguientes elementos:
   - ☐ Cuadro No. I Fundamento de la opinión
   - ☐ Cuadro No. II Prioridad
   - ☐ Cuadro No. III No establecimiento de opinión con respecto a lo novedoso, avance inventivo y aplicabilidad industrial
   - ☐ Cuadro No. IV Falta de cohesión de la invención
   - ☐ Cuadro No. V Declaración razonada bajo la norma 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, avance inventivo, o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen la declaración
   - ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos citados
   - ☐ Cuadro No. VII Ciertos errores en la solicitud internacional
   - ☐ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. ACCION ADICIONAL
   Si una exigencia para una evaluación internacional preeliminar fuera realizada, esta opinión será considerada, usualmente, como una opinión escrita de la Autoridad Internacional de Evaluación Preeliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una autoridad diferente a ésta para ser la IPEA y la IPEA escogida ha notificado a la agencia internacional bajo la norma 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta autoridad de búsqueda internacional no serán tenidas en cuenta.

   Si esta opinión es, como se especifica anteriormente, considerada como una opinión escrita de la IPEA, el solicitante deba enviar a la IPEA una respuesta escrita, donde sea apropiado, con correcciones, antes del vencimiento de tres meses de la fecha de envio del formulario PCT/ISA/220 o antes del vencimiento de 22 meses de la fecha de prioridad, que vence después.

   Para mayores opciones, ver formulario PCT/ISA/220

3. Para mayores detalles, ver notas del formulario PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correspondencia de ISA	Oficial Autorizado
Oficina de patentes europea D-80298 Munich TEL +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Deutsch, W Teléfono No. +49 89 2399-8201

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2004/023814

Cuadro No. I Fundamento de la opinión

1. Con respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida fundamentada en la solicitud internacional, en el lenguaje en el que fue presentada, a menos que se indique lo contrario debajo de este elemento.

   ☐ Esta opinión ha sido establecida con base en una traducción del idioma original al siguiente idioma , el cual es el idioma de una traducción realizada para el propósito de la búsqueda internacional.

2. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** publicada en una solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión ha sido establecida con base en:

   a. Tipo de material:

   ☐ Un listado de la secuencia

   ☐ Tablas relacionadas con el listado de la secuencia

   b. Formato del material

   ☐ Formato escrito

   ☐ Formato de lectura de un computador

   c. Tiempo de presentación/provisión

   ☐ Contenido en la presentación

   ☐ Presentado conjuntamente con la presentación internacional en formato de lectura de computador.

   ☐ Suministrado subsecuentemente a esta autoridad para los propósitos de la búsqueda

3. ☐ Adicionalmente, en el caso que más de una versión de la copia de un listado de la secuencia y/o tabla relacionada ha sido presentada o proveída, las declaraciones requeridas que la información en las copias adicionales o subsecuentes es idéntica a aquella en la solicitud o que no va mas allá de la solicitud como se presentó.

4. Comentarios adicionales

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2004/023814

Cuadro No. II Prioridad

1. ☐ El siguiente documento no ha sido suministrado:

   ☐ Copia de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reclamada (norma 43bis.1 y 66.7(a))

   ☐ Traducción de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reclamada (Norma 43bis.1 y 66.7(b)).

   Consecuentemente no ha sido posible considerar la validez de la reclamación de prioridad. Esta opinión ha sido, sin embargo, establecida asumiendo que la fecha relevante es la fecha de prioridad de la reclamación.

2. ☐ Esta opinión ha sido establecida como si ninguna prioridad ha sido reclamada debido al hecho que la reclamación de prioridad se encontró inválida (normas 43bis.1 y 64.1). Para los propósitos de esta opinión, la fecha de presentación internacional indicados anteriormente son las consideradas válidas.

3. ☐ No ha sido posible considerar la validez de la reclamación de prioridad porque no estaba disponible una copia del documento de prioridad en ISA en el momento que la búsqueda fue realizada (norma 17.1). Esta opinión ha sido establecido asumiendo que la fecha relevante es la fecha de prioridad reclamada

4. Observaciones adicionales. Si necesarias

FORMULARIO PCT/ISA/237 (ENERO 2004)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2004/023814

Cuadro No. III No establecimiento de opinión con respecto a lo novedoso, avance inventivo y aplicabilidad industrial

Las investigaciones sobre si la invención es novedosa, que compromete un avance inventivo (que no se obvio), o que sea industrialmente aplicable no han sido evaluadas debido a:

☐ La solicitud internacional completa.

☐ Reivindicaciones No. 13 - 15 con respecto a aplicabilidad industrial

Debido a:

☐ La mencionada solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones 13 - 15 se relacionan con el siguiente objeto el cual no requiere una evaluación internacional preeliminar (especifique):

Ver hoja adjunta

☐ La descripción, reivindicación o dibujos (indique los elementos particulares abajo) o las mencionadas reivindicaciones Nos. son tan confusas que ninguna opinión pudo ser emitida (especifique):

☐ Las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nos. están soportadas de una manera tan inadecuada por la descripción que ninguna opinión pudo ser emitida.

☐ No se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para la extensión de la solicitud o para las reivindicaciones Nos.

☐ La lista de la secuencia de nucleótidos / aminoácidos no es compatible con el formato suministrado para eso en el anexo C para instrucciones administrativas, en el cual:

La forma escrita	☐ No ha sido suministrada
	☐ No se ajusta al formato
Medio magnético	☐ No ha sido suministrado
	☐ No se ajusta al formato

☐ Las tablas relacionadas a la lista de la secuencia de nucleótidos / aminoácidos, si solo están en medio magnético, no se ajustan con los requerimientos dados en el anexo C-bis de las instrucciones administrativas.

☐ Ver la hoja adjunta para detalles

FORMULARIO PCT/ISA/237 (ENERO 2004)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2004/023814

Cuadro No. V Declaración razonada bajo la norma 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, avance inventivo, o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyen la declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1 - 17 No: Reivindicaciones
Avance inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1 - 17
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1 - 12, 16, 17 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja adjunta

Cuadro No. VII Ciertos errores en la solicitud internacional

Los siguientes errores en la forma o los contenidos de la solicitud internacional se han encontrado:

Ver hoja adjunta

Cuadro No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Las siguientes observaciones se realizan sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o en la cuestión si la reivindicación estaba completamente sustentada por la descripción:

Ver hoja adjunta

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA ADJUNTA)

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2004/023814

III

Para la determinación de las presentes reivindicaciones 13 - 15 en la cuestión si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los estados de contratación de PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicables el sujeto - materia de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamientos médicos, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones sobre el primer uso de un compuesto conocido en tratamientos médicos y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 13 - 15 se relacionan con el sujeto - materia considerada por esta autoridad para ser cubierta por las provisiones de la norma 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicabilidad industrial de el sujeto - materia de estas reivindicaciones (articulo 34(4)(a)(I) PCT).

V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03/035644 A (AVENTIS PHARMA SA ; GAUZY-LAZO LAURENCE (FR); LE BRUN ALAIN (FR); BABI) mayo 1 2003 (2003-05-01)
D2: WO 03/024969 A (ARRINGTON KENNETH L; FRALEY MARK E (US); HANNEY BARBARA (US); KIM YUN) marzo 27 2003 (2003-03-27)
D3: WO 01/53268 A (AGOURON PHARMA) Julio 26 2001 (2001-07-26)
D4: US-B6 358 9781 (STILZ HANS ULRICH y cols.) marzo 19 2002 (2002-03-19)
D5: US-B-6 462 0361 (DOYLE KEVIN J y cols) octubre 8 2002 (2002-10-08)

Novedad

El sujeto - materia de la siguiente reivindicación es considerada como una selección novedosa de las revelaciones generales de D1, D3.

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA ADJUNTA)

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2004/023814

El sujeto-materia de la presente reinvindicación difiere del de D2, D4 y D5 por la unidad central de tienopirazol.

Avance Inventivo

El arte previo más cercano se considera como D1, en vista del hecho de que los compuestos de la presente reivindicación son una selección novedosa de las revelaciones de D1 y que los compuestos inhiben protein quinasas. En particular la reivindicación 1 revela que el grupo R^1 puede ser entre otras cosas, un grupo tienopirazol.

En vista de lo anterior la persona calificada que desee preparar otros derivados de benzimidazol, que modulan la actividad de la protein quinasa habrá llegado fácilmente al sujeto-materia al menos cualitativamente.

El problema subyacente a la presente invención debe ser por lo tanto la provisión de otros compuestos con propiedades inesperadas comparadas con el arte previo más cercano. En ausencia de cualquier evidencia de estas propiedades inesperadas, un avance inventivo no puede ser reconocido en este momento para la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes.

Los términos "opcionalmente substituido" como se usan en las reinvindicaciones llevan a la reivindicación de los compuestos, inherentemente no pueden resolver el problema subyacente a la invención por ejemplo por razones estéricas.

Son permitidas alternativas razonables para los ejemplos examinados, sin embargo no puede ser razonablemente predecido en relación con el término "opcionalmente substituido", que la actividad deseada será retenida para muchas variantes que se encuentran bajo las reivindicaciones.

Argumentos similares pueden ser aplicados a substituyentes que contengan una unidad central de heteroaril o heterociclil.

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA ADJUNTA)

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2004/023814

Contrariamente a los requisitos de la Norma 5.1 (a)(ii)PCT, el arte relevante revelado en los documentos D1 a D5 no se menciona en la descripción, ni estos documentos son identificados allí.

VIII

El término "prodroga" usado en las reivindicaciones no parece ser permitido por las siguientes razones:

Dicho término no satisface el Artículo 6 PCT. El término deber ser entendido como una característica funcional. Las características funcionales sin embargo son sólo permitidas si el resultado puede ser directa y positivamente verificado por pruebas o procedimientos adecuadamente especificados en la descripción y que no requieren excesiva experimentación.

El término "bioisoster" usado en la reivindicación 14 lleva a un alcance de reivindicación poco claro, ya que no es claro cuáles estructuras se pretenden o dónde están los límites.

TIENOPIRAZOLES

Campo de la Invención

La presente invención está dirigida a tienopirazoles de Fórmula I, su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y su uso farmacéutico en el tratamiento de estados de enfermedad capaces de ser modulados por la inhibición de las proteína quinasas, en particular la tirosina quinasa inducible por interleuquina-2 (ITK).

Antecedentes de la Invención

Las proteína quinasas son una familia de enzimas que participan en los eventos de señalización que controlan la activación, desarrollo y diferenciación de células en respuesta a mediadores extracelulares y a cambios en el medio ambiente. En general, estas quinasas se encuadran en varios grupos: las que de modo preferencial catalizan la fosforilación de grupos hidroxi de residuos de serina y/o treonina y las que de modo preferencial catalizan la fosforilación de grupos hidroxi de residuos de tirosina [S.K. Hanks y T.Hunter, FASEB. J., 1995, 9, pp. 576-596]. Tales fosforilaciones pueden modificar enormemente la función de las proteínas; de este modo, las proteína quinasas cumplen una importante función al regular una amplia variedad de procesos celulares que incluyen, especialmente, el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular o la supervivencia celular.

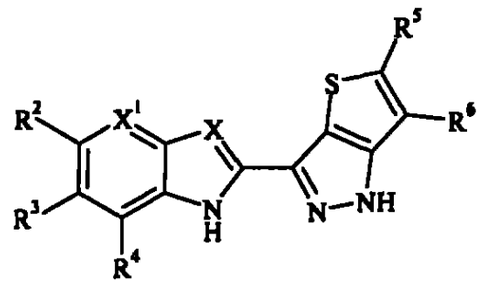
La inadecuadamente elevada actividad de proteína quinasa se ha vinculado a muchas enfermedades que resultan de una función celular anormal. Esto podría surgir ya sea directa o indirectamente, por ejemplo, por el mal funcionamiento de los mecanismos de control adecuados para la quinasa, con relación por ejemplo a la mutación, sobre-expresión o activación inapropiada de la enzima; o por sobre- o sub-expresión de citoquinas o factores de crecimiento que además participan en la transducción de señales corriente arriba o corriente debajo de la quinasa. En todas estas instancias, se podría esperar que la inhibición selectiva de la acción de la quinasa tenga un efecto beneficioso.

La ITK es una tirosina quinasa específica de células T de la familia Tec que se requeire para la función normal de Th2. El asma es una enfermedad caracterizada por la producción elevada de citoquinas Th2, incluyendo la IL-4. Por lo tanto un inhibidor de ITK debe tener un impacto sobre el avance de la enfermedad en el asma a través de la inhibición de la producción de citoquinas Th2.

Ahora hemos hallado un nuevo grupo de tienopirazoles, que tienen propiedades farmacéuticas valiosas, en particular la capacidad de inhibir las proteína quinasas, más en particular la capacidad de inhibir la proteína quinasa ITK.

Síntesis de la Invención

De este modo, en un aspecto, la invención está dirigida a compuestos de Fórmula I,



Fórmula I

en la cual:

X es N o C-R^7;

X^1 es N o C-R^1;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, aciamino opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$-, $(Y^1)(Y^2)N$-, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfinilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, aroilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aroilamino opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, arilalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, arilalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, arilsulfinilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalcoxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente

sustituido, heteroaroilo opcionalmente sustituido, heteroaroilamino opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, halo, hidroxi, trifluorometilo, nitro, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, carboxi o ciano;

R^5 y R^6, *junto con los dos carbonos del doble enlace a los cuales están* unidos, pueden además formar un anillo bencénico opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo, y

Y^1 y Y^2 son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o Y^1 e Y^2, junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

un profármaco, bioisóstero de ácido, sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto; o un profármaco, o bioisóstero de ácido de dicha sal o solvato.

Compuestos preferidos de la presente invención son los de Fórmula I en la cual X es N.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son los de Fórmula I en la cual X es C-R^7, particularmente C-H o C-halo.

Además se prefieren compuestos de Fórmula I en la cual X^1 es N.

Además se prefieren compuestos de Fórmula I en la cual X^1 es C-R^1, particularmente C-H.

Además se prefieren compuestos de Fórmula I en la cual uno de R^2 y R^3 es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, halo o $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$-.

Además se prefieren compuestos de Fórmula I en la cual R^4 es hidrógeno.

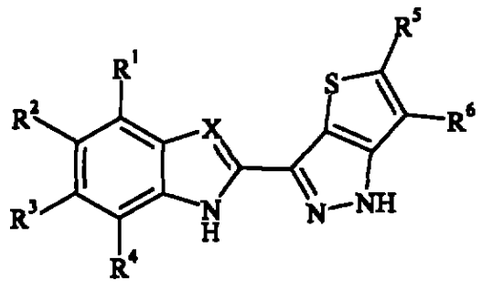
Además se prefieren compuestos de Fórmula I en la cual R^5 es hidrógeno, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carboxi o $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$-.

Además se prefieren compuestos de Fórmula I en la cual R^6 es hidrógeno.

Además se prefieren compuestos de Fórmula I en la cual R^5 y R^6, junto con los dos carbonos del doble enlace a los cuales están unidos, forman un anillo bencénico opcionalmente sustituido.

Debe entenderse que esta invención cubre todas las combinaciones apropiadas de los agrupamientos particulares y preferidos a los que se hace referencia en la presente.

Un grupo particular de compuestos de la invención son los compuestos de Fórmula (Ia)



Fórmula (Ia)

en la cual X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente en la presente, o un profármaco, bioisóstero de ácido, sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto; o un profármaco, o bioisóstero de ácido de dicha sal o solvato.

Se prefieren compuestos de Fórmula (Ia) en la cual X representa:

(i) N;

(ii) C-Br;

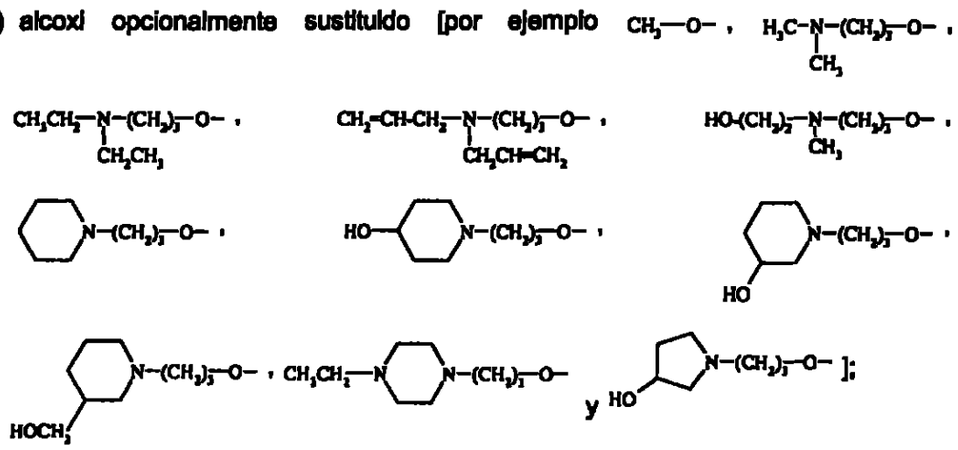
(iii) C-H.

Se prefieren compuestos de Fórmula I(a) en la cual R^1 representa hidrógeno.

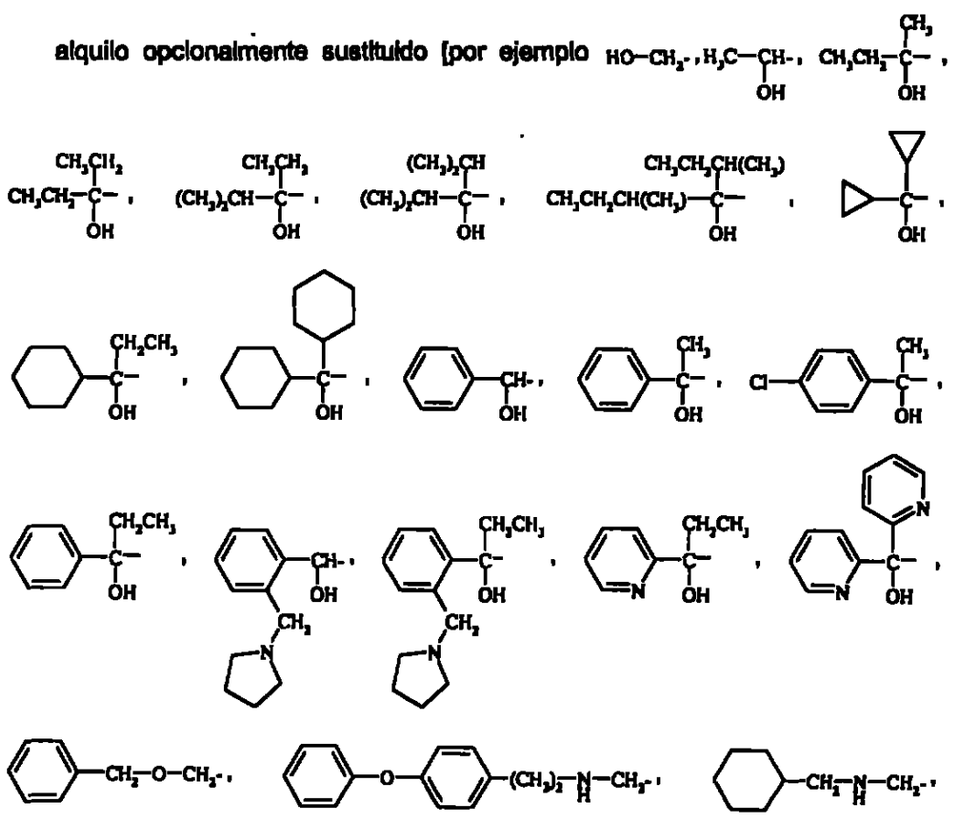
Se prefieren compuestos de Fórmula I(a) en la cual uno de R^2 y R^3 representa H y el otro representa:

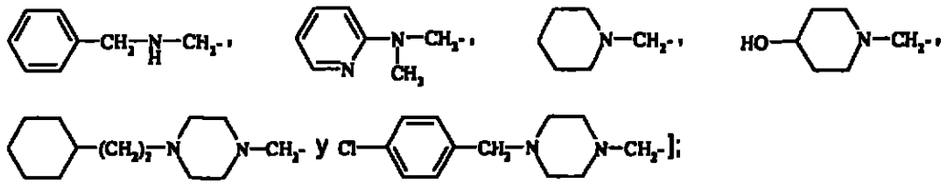
(i) hidrógeno

(ii) acilo opcionalmente sustituido [por ejemplo $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ y $CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$];

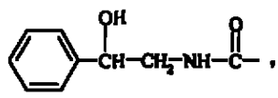
(iii) alcoxi opcionalmente sustituido [por ejemplo ];

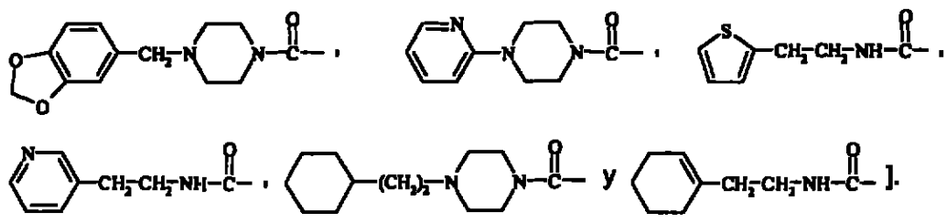
(iv) alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido [por ejemplo ]; o

(v) alquilo opcionalmente sustituido [por ejemplo ]



(vi) halo [por ejemplo bromo]; o

(vii)$(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- [por ejemplo 

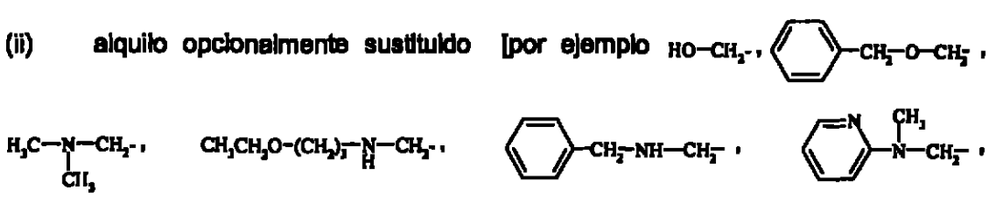


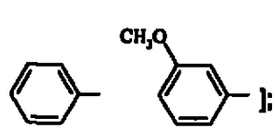
Se prefieren compuestos de Fórmula I(a) en la cual R^4 es hidrógeno.

Se prefieren compuestos de Fórmula I(a) en la cual R^5 representa:

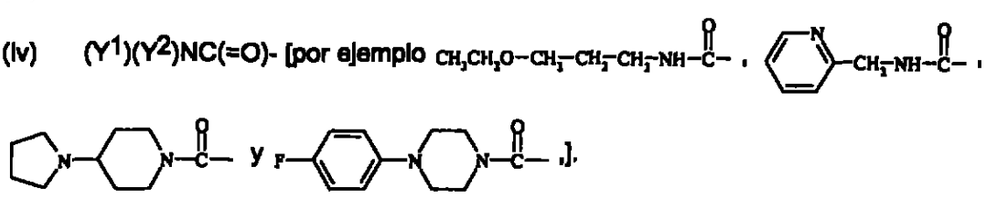
(i) hidrógeno;

(ii) alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido [por ejemplo ];

(ii) alquilo opcionalmente sustituido [por ejemplo 

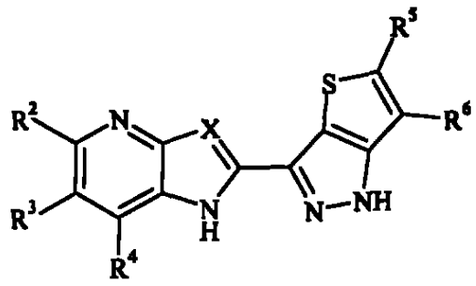
(iii) arilo opcionalmente sustituido [por ejemplo ];

(iv) carboxi; o

(iv) $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- [por ejemplo 

Se prefieren compuestos de Fórmula I(a) en la cual R^6 es hidrógeno.

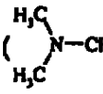
Otro grupo particular de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Ib)

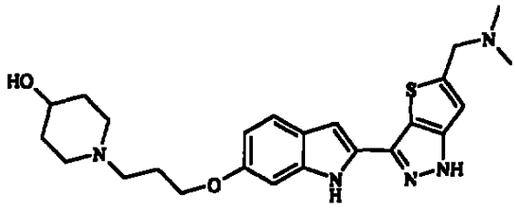


(Ib)

en la cual R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente en la presente.

Nomenclatura:

Los compuestos de Fórmula I y los intermediarios y materiales de partida utilizados en su preparación se nombran de acuerdo con las reglas IUPAC en las cuales los grupos característicos tienen prioridad decreciente para citar según el grupo principal de la siguiente forma: ácidos, ésteres, amidas, etc. Alternativamente, los compuestos se nombran por AutoNom 4.0 (Beilstein Information Systems, Inc.). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I en la cual X^1 es C-H, X es C-H, R^2 es hidrógeno, R^3 es 3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-propiloxi (), R^4 es hidrógeno, R^5 es dimetilaminometilo () y R^6 es hidrógeno; o sea un compuesto que tiene la siguiente estructura:



se denomina 1-[3-[2-(5-dimetilaminoetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-piperidin-4-ol.

Realizaciones particulares de la presente invención incluyen los siguientes compuestos de Fórmula I:

2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol, Ejemplo 1;

6-metoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol, Ejemplo 2;

3-(6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol, Ejemplo 3;

6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol, Ejemplo 4;

5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2c]pirazol-3-il)-indol, Ejemplo 5;

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol, Ejemplo 6;

6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol, Ejemplo 7;

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol, Ejemplo 8;

(1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-il)-metanol, Ejemplo 9;

6-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-propoxi]-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol, Ejemplo 10;

dimetil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina, Ejemplo 11;

dietil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina, Ejemplo 12;

dialil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina, Ejemplo 13;

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-pirrolidin-3-ol, Ejemplo 14;

2-(metil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amino)-etanol, Ejemplo 15;

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol, Ejemplo 16;

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol, Ejemplo 17;

(1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-3-il)-metanol, Ejemplo 18;

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-pirrolidin-3-ol, Ejemplo 19;

3-(5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-benzo[4,5]teino[3,2-c]pirazol, Ejemplo 20;

(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-carboxílico, Ejemplo 21;

1-{3-[2-(5-dimetilaminoetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1h-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol, Ejemplo 22;

ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-dimetilaminometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico;

ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-dimetilaminometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico;

[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol, Ejemplo 23;

fenil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol, Ejemplo 24;

fenil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona, Ejemplo 25;

1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol, Ejemplo 26;

(S)-1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol, Ejemplo 27;

1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ona, Ejemplo 28;

1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol, Ejemplo 29;

1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol, enantiómero 1, Ejemplo 30;

1-piridin-2-il-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol, Ejemplo 31;

2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol, Ejemplo 32;

(R)-2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol, Ejemplo 33A;

(S)-2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol, Ejemplo 33B;

1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol, Ejemplo 34;

1-ter-butil éster 5-metil éster del ácido 3-(5-acetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-indol-2-il)-tieno[3,2-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, Ejemplo 35;

metil éster del ácido 3-(5-acetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico, Ejemplo 36;

Ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico, Ejemplo 37;

[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il]-metanona, Ejemplo 38;

(3-etoxi-propil)-amida del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico, Ejemplo 39;

metil éster del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico, Ejemplo 40;

(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico, Ejemplo 41;

5-bromo-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol, Ejemplo 42;

metil éster del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico, Ejemplo 43;

diciclopropil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanol, Ejemplo 44;

(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona, Ejemplo 45;

[4-(2-ciclohexil-etil)-piperazin-1-il]-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona, Ejemplo 46;

(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico, Ejemplo 47;

(2-ciclohex-1-enil-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico, Ejemplo 48;

(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico, Ejemplo 49;

(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona, Ejemplo 50;

(2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico, Ejemplo 51;

ciclohexilmetil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-ilmetil]-amina, Ejemplo 52;

5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol, Ejemplo 53;

[2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-ilmetil]-amina, Ejemplo 54;

3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol, Ejemplo 55;

1-{3-[2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol, Ejemplo 56;

1-{3-[2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol, Ejemplo 57;

2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol, Ejemplo 58;

1-(3-{2-[5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-iloxi}-propil)-piperidin-4-ol, Ejemplo 59;

5-metoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, Ejemplo 60;

3-bromo-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol, Ejemplo 61;

{3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il}-metanol, Ejemplo 62;

1-{3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil}-piperidin-4-ol, Ejemplo 63;

2-{5-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il}-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol, Ejemplo 64;

metil-{3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil}-piridin-2-il-amina, Ejemplo 65;

bencil-{3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil}-amina, Ejemplo 66;

6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-[5-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol, Ejemplo 67;

[2-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol, Ejemplo 68;

1-{3-[2-(5-benciloximétil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol, Ejemplo 69;

3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 70;

3-[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 71;

[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-di-piridin-2-il-metanol, Ejemplo 72;

1-{3-[6-(1-etil-1-hidroxi-propil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil}-piperidin-4-ol, Ejemplo 73;

3-[2-(5-dimetilaminometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 74;

3-(2-{5-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il}-1H-indol-6-il)-pentan-3-ol, Ejemplo 75;

3-[2-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 76;

3-[2-(5-piperazin-1-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 77;

3-[2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-il}-pentan-3-ol, Ejemplo 78;

3-[2-(5-piridin-4-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 79;

bis-(1-metil-piperidin-4-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanol, Ejemplo 80;

3-[2-(5-difluorometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 81;

4-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-piperidin-4-ol, Ejemplo 82;

6-(4-fluoro-piperidin-4-il)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol, Ejemplo 83;

2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-butan-2-ol, Ejemplo 84;

1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-etanona, Ejemplo 85;

3-[3-piperidin-4-il-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 86;

3-[3-piridin-4-il-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 87;
3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 88;
3-[3-morfolin-4-ilmetil-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 89;
4-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-tetrahidro-piran-4-ol, Ejemplo 90;
3-[2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-il)-pentan-3-ol, Ejemplo 91;
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piridin-4-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 92;
4-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-tetrahidro-piran-4-ol, Ejemplo 93;
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piperazin-1-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 94;
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 95;
2-[3-[6-(1-etil-1-hidroxi-propil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)-tetrahidro-furan-3-carbonitrilo, Ejemplo 96;
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-metil-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 97; y
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piperidin-4-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, Ejemplo 98;

y profármacos, bioisósteros ácidos, sales o solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de dichos compuestos o profármacos, y bioisósteros ácidos de dichas sales o solvatos. Las propiedades de estos compuestos particulares resumen en la Tabla 1 más adelante.

Breve Descripción de los Dibujos

La Figura 1 es un esquema de síntesis química que desarrolla el proceso de elaboración de un compuesto de la presente invención.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

En la presente memoria descriptiva, el término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes, significa que abarcan compuestos de Fórmula I como se describen anteriormente en la presente, cuya expresión incluye los profármacos, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y los solvatos, por ejemplo hidratos, donde el contexto además lo permita. De manera similar, con referencia a los

intermediarios, se reivindiquen o no, significa que abarca sus sales, y solvatos, donde le contexto así lo permita. A los fines de esclarecer el tema, algunas veces se indican en el texto instancias particulares cuando el contexto así lo permite, pero estas instancias son meramente ilustrativas y no tienen la intención de excluir otras instancias cuando el contexto lo permite.

Como se utilizó anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, deberán entenderse que tienen los siguientes significados:

"Paciente" incluye el ser humano y otros mamíferos.

"Cantidad eficaz desde el punto de vista farmacéutico" significa una cantidad del compuesto, composición, medicamento u otro ingrediente activo eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

"Bioisóstero de ácido" significa un grupo que tiene similitudes químicas o físicas que producen propiedades biológicas ampliamente similares a un grupo carboxi (ver Lipinski, Informes Anuales en Química Medicinal, 1986, 21, página 283 "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, pp. 576-579 "Application of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, pp. 34-38 "Bioisosteric Replacement and Development of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem, 1995, 343, pp. 105-109 "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab Initio Electronic Distributions In Bioisosteres"). Ejemplos de bioisósteros de ácidos adecuados incluyen: -C(=O)-NHOH, -C(=O)-CH_2OH, -C(=O)-CH_2SH, -C(=O)-NH-CN, sulfo, fosfono, alquilsulfonilcarbamoilo, tetrazolilo, arilsulfonilcarbamoilo, heteroarilsulfonilcarbamoilo, N-metoxicarbamoilo, 3-hidroxi-3-ciclobuten-1,2-diona, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinilo o fenoles heterocíclicos tales como 3-hidroxiisoxazolilo y 3-hidroxi-1-metilpirazolilo.

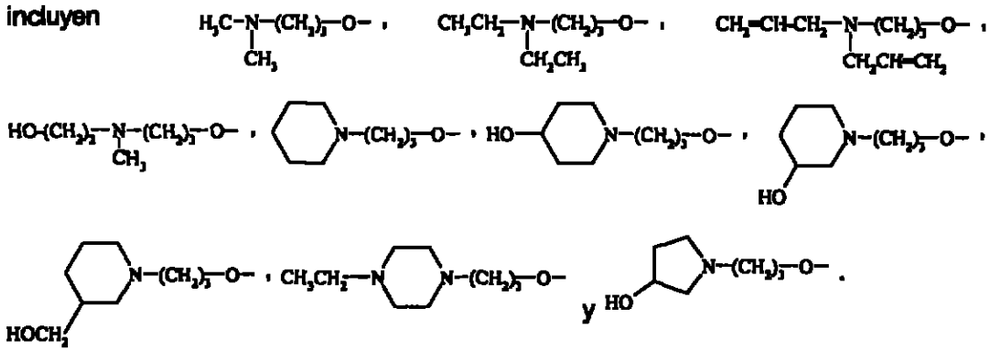
"Acilo" significa un grupo H-CO- o alquil-CO- en el cual el grupo alquilo es como se describió en la presente. A modo de ejemplo, grupos acilo incluyen CH_3—C(=O)– y CH_3CH_2—C(=O)– . "Acilo opcionalmente sustituido" significa un grupo acilo que puede estar sustituido sobre la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo. A modo de ejemplo los grupos acilo sustituidos incluyen CF_3—C(=O)– .

"Acilamino" es un grupo acil-NH- en el cual acilo es según se definió en la presente. "Acilamino opcionalmente sustituido" significa un grupo acilamino que

puede estar sustituido sobre la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que pueden ser de cadena recta o ramificada con alrededor de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen alrededor de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y con mayor preferencia alrededor de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. "Ramificada", según se utiliza en la presente, y a lo largo del texto, significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se enlazan a una cadena lineal; aquí una cadena de alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa alrededor de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena que puede ser recta o ramificada. A modo de ejemplo los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo y decenilo. "Alquenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es como se describió en la presente. A modo de ejemplo los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi. "Alcoxi opcionalmente sustituido" significa un grupo alcoxi que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo. A modo de ejemplo los grupos alcoxi sustituidos incluyen

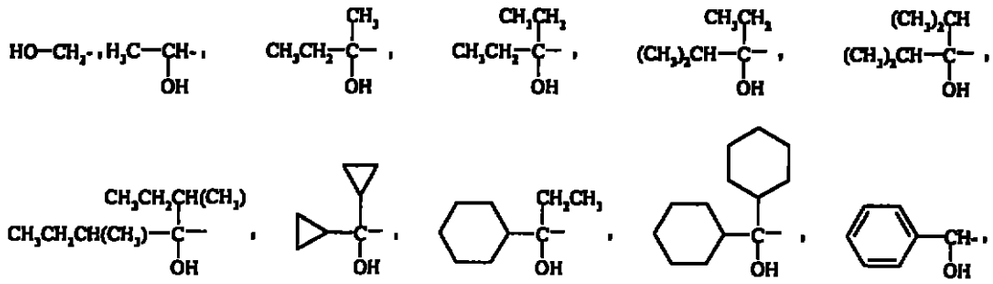


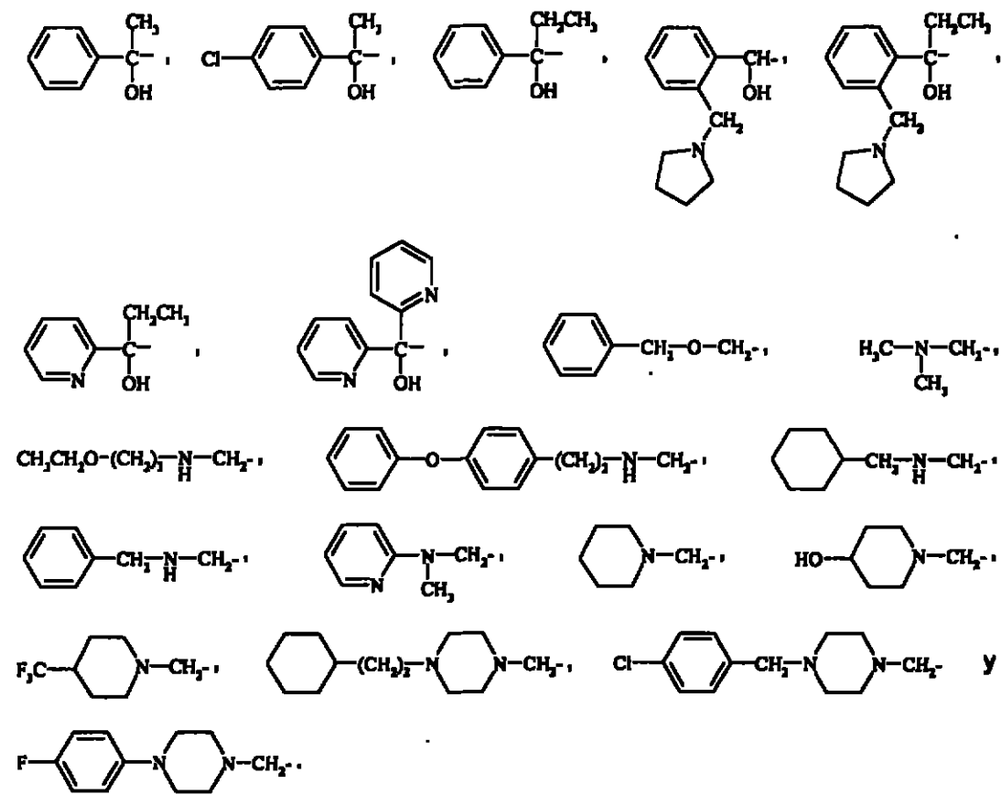
"Alcoxialquilo" significa un grupo alquil-O-alquil- en el cual el grupo alquilo es como se describió en la presente. A modo de ejemplo los grupos alcoximetilo incluyen metoximetilo y etoximetilo. "Alcoxialquilo" significa un alcoxialquilo que puede estar sustituido en las porciones alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO- en el cual el grupo alquilo es como se describió en la presente. A modo de ejemplo los grupos alcoxicarbonilo

incluyen metoxi- y etoxicarbonilo. "Alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido" significa un alcoxicarbonilo que puede estar sustituido en las porciones alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Alquilo" significa, a menos que se especifique lo contrario, un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser de cadena recta o ramificada con alrededor de 1 a 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo particulares tienen de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo los grupos alquilo incluyen grupos alquilo C_{1-6} tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo. "Alquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo, donde "sustituyente del grupo alquilo" incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilendioxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo opcionalmente sustituido, aroilamino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquiloxi opcionalmente sustituido, arilalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, arilsulfinilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, carboxi, ciano, cicloalquenilo, halo, heteroaroilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquiloxi opcionalmente sustituido, heteroaroilamino opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxi, nitro, oxo, trifluorometilo, Y^7Y^8N-, Y^7Y^8NCO-, $Y^7Y^8NSO_2$-, donde Y^7 e Y^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. A modo de ejemplo los grupos alquilo sustituidos incluyen





"Alquileno" significa una cadena hidrocarbonada bivalente de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a alrededor de 15 átomos de carbono. Grupos alquileno particulares son los grupos alquileno inferior que tienen de 1 a alrededor de 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo los grupos incluyen metileno y etileno.

"Alquilsulfinilo" significa un grupo alquil-SO- en el cual el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos preferidos son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo C_{1-6}. "Alquilsulfinilo opcionalmente sustituido" significa un alquilsulfinilo que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-SO_2- en el cual el grupo alquilo es como se describió previamente. Los grupos son aquéllos en los cuales el grupo alquilo es alquilo C_{1-6}. "Alquilsulfonilo opcionalmente sustituido" significa un alquilsulfonilo que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Alquilsulfonilcarbamoilo" significa un grupo alquil-SO_2-NH-C(=O)- en el cual el grupo alquilo es como se describió previamente. Grupos preferidos

alquilsulfonilcarbamoilo son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo C_{1-6}. "Alquilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido" significa un grupo alquilsulfonilcarbamoilo que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio. "Alquiltio opcionalmente sustituido" significa un grupo alquiltio que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un enlace triple carbono-carbono y que puede ser de cadena recta o ramificada con alrededor de 2 a 15 *átomos de carbono en la cadena. Grupos alquinilo preferidos tienen alrededor* de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y con mayor preferencia alrededor de 2 a 6 átomos de carbono en la cadena. A modo de ejemplo los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, i-butinilo, 3-metilbut-2-inilo y n-pentinilo. "Alquinilo opcionalmente sustituido" significa un alquinilo grupo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Aroilo" significa un grupo aril-CO- en el cual el grupo arilo es como se describió en la presente. A modo de ejemplo los grupos incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo. "Aroilo opcionalmente sustituido" significa un grupo aroilo, la porción arilo del cual puede estar sustituida con uno o más sustituyentes del grupo arilo según se definió en la presente.

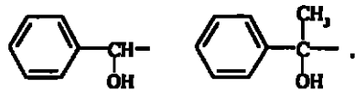
"Aroilamino" es un grupo aroil-NH- en el cual aroilo es como se definió previamente. "Aroilamino opcionalmente sustituido" significa un grupo aroilamino que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Arilo" como grupo o parte de un grupo denota: (i) una porción carbocíclica aromática multicíclica o monocíclica de alrededor de 6 a 14 átomos de carbono, tales como fenilo o naftilo; o (ii) porción carbocíclica aromática multicíclica parcialmente saturada en la cual un grupo arilo y un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquenilo se fusionan para formar una estructura cíclica, tal como un anillo tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. Los grupos "arilo opcionalmente sustituidos" pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo arilo que pueden ser iguales o diferentes, donde "sustituyente del grupo arilo" incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilendioxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilalquiloxicarbonilo, arilalquiltio, ariloxi,

arriloxicarbonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroaroilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroaroilamino, heteroariloxi, heterocicloalquilalquilo, hidroxi, nitro, trifluorometilo, Y^5Y^6N-, Y^5Y^6NCO-, $Y^5Y^6NSO_2$-, donde Y^5 e Y^6 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, o Y^5 e Y^6, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo alicíclico saturado que contiene nitrógeno, que contiene de 3 a 7 miembros.

"Anillo bencénico opcionalmente sustituido" significa un anillo bencénico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo en el cual los restos arilo y alquilo son como se describió previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C_{1-6}. A modo de ejemplo los grupos arilalquilo incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftilenmetilo. "Arilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilalquilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo. A modo de ejemplo los grupos arilalquilo sustituidos incluyen



y

"Arilalquiloxi" significa un grupo arilalquil-O- en el cual el grupo arilalquilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos arilalquiloxi incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenmetoxi. "Arilalquiloxi opcionalmente sustituido" significa un grupo arilalquiloxi que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Arilalquiloxialquilo" significa un grupo arilalquil-O-alquilo- en el cual los grupos arilalquilo y alquilo son como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos arilalquiloxialquilo incluyen benciloximetilo y 1- o 2-naftalenmetoximetilo. "Arilalquiloxialquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilalquiloxialquilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en las porciones alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Arilalquiloxicarbonilo" significa un grupo arilalquil-O-CO- en el cual el grupo arilalquilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo el grupo arilalquiloxicarbonilo es benciloxicarbonilo. "Arilalquiloxicarbonilo" significa un grupo

arilalquiloxicarbonilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Ariloxialquilo" significa un grupo aril-O-alquilo. A modo de ejemplo un grupo ariloxialquilo es fenoximetilo. "Ariloxialquilo opcionalmente sustituido" es un grupo ariloxialquilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Arilalquiltio" significa un grupo arilalquil-S- en el cual el grupo arilalquilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo un grupo arilalquiltio es bencilitio. "Arilalquiltio opcionalmente sustituido" es un grupo arilalquiltio que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Ariloxi" significa un grupo aril-O- en el cual el grupo arilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos ariloxi incluyen fenoxi y naftoxi. "Ariloxi" significa un grupo ariloxi que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-CO- en el cual el grupo arilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos ariloxicarbonilo incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. "Ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido" significa un grupo ariloxicarbonilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Arilsulfinilo" significa un grupo aril-SO- en el cual el grupo arilo es como se describió previamente. "Arilsulfinilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilsulfinilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Arilsulfonilo" significa un grupo aril-SO_2- en el cual el grupo arilo es como se describió previamente. "Arilsulfonilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilsulfinilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Arilsulfonilcarbamoilo" significa un grupo aril-SO_2-NH-C(=O)- en el cual el grupo arilo es como se describió previamente. "Arilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilsulfonilcarbamoilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Ariltio" significa un grupo aril-S- en el cual el grupo arilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos ariltio incluyen feniltio y naftiltio. "Ariltio opcionalmente sustituido" significa un grupo ariltio que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Cicloalquenilo" significa un sistema anular no-aromático monocíclico o multicíclico que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y con alrededor de 5 a 10 átomos de carbono. A modo de ejemplo los anillos de cicloalquenilo monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. A modo de ejemplo un anillo de cicloalquenilo multicíclico incluye norbornenilo. "Cicloalquenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Cicloalcoxialquilo" significa un grupo cicloalquil-O-alquilo- en el cual el grupo cicloalquilo es como se describe de aquí en adelante. A modo de ejemplo los grupos cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropiloximetilo y ciclopentiloximetilo. "Cicloalcoxialquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalcoxialquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema anular no-aromático monocíclico o multicíclico de alrededor de 3 a 10 átomos de carbono. A modo de ejemplo los anillos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. A modo de ejemplo los anillos cicloalquilo multicíclicos incluyen perhidronaftilo, adamant-(1- o 2-)ilo y norbornilo y grupos espirocíclicos, por ejemplo espiro[4,4]non-2ilo. "Cicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con alquilo o uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo- en el cual los restos cicloalquilo y alquilo son como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos cicloalquilalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. "Cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquilalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Cicloalquiloxi" significa un grupo cicloalquil-O- en el cual el grupo cicloalquilo es como se describió en la presente. A modo de ejemplo los grupos cicloalquiloxi incluyen ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi. "Cicloalquiloxi opcionalmente sustituido" significa un grupo cicloalquiloxi que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Heteroaroilo" significa un grupo heteroaril-CO- en el cual el grupo heteroarilo es como se describió en la presente. A modo de ejemplo los grupos incluyen piridilcarbonilo. "Heteroaroilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroaroilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Heteroaroilamino" significa un grupo heteroaroil-NH- en el cual el grupo heteroaroilo es como se describió previamente. "Heteroaroilamino opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroaroilamino que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Heteroarilo" como grupo o parte de un grupo denota un resto orgánico monocíclico o multicíclico de alrededor de 5 a 14 miembros de anillo en el cual uno o más de los miembros del anillo es/son elementos diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos benzoimidazolilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolio, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. "Heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroarilalquilo en el cual los restos heteroarilo y alquilo son como se describieron previamente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C_{1-4}. A modo de ejemplo los grupos heteroarilalquilo incluyen piridilmetilo. "Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilalquilo que puede estar sustituido en la porción heteroarilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Heteroarilalcoxi" significa un grupo heteroarilalquil-O- en el cual el grupo heteroarilalquilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos heteroariloxi incluyen piridilmetoxi. "Heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilalcoxi que puede estar sustituido en la porción heteroarilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Heteroarilalquiloxialquilo" significa un grupo heteroarilalquil-O-alquilo- en el cual los heteroarilalquilo y alquilo son como se describieron previamente. A modo de ejemplo los grupos heteroarilalquiloxialquilo incluyen 4-piridilmetoximetilo y 3- o 4-quinolinmetoximetilo. "Heteroarilalquiloxialquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilalquiloxialquilo que puede estar sustituido en la porción heteroarilo

con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en las porciones alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Heteroariloxi" significa un grupo heteroaril-O- en el cual el grupo heteroarilo es como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos heteroariloxi incluyen piridiloxi. "Heteroariloxi opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido en la porción heteroarilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Heteroariloxialquilo" significa un grupo heteroaril-O-alquilo en el cual heteroarilo y alquilo son como se describió en la presente. "Heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroariloxialquilo que puede estar sustituido en la porción heteroarilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Heteroarilsulfonilcarbamoilo" significa un grupo heteroaril-SO_2-NH-C(=O)- en el cual el grupo heteroarilo es como se describió previamente. "Heteroarilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilsulfonilcarbamoilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

"Heterocicloalquilo" significa un resto orgánico no-aromático o parcialmente aromático monocíclico o multicíclico de alrededor de 5 a 14 miembros de anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o NY^9, donde Y^9 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. A modo de ejemplo los grupos heterocicloalquilo incluyen morfolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, tetrahidrofurano y perhidropirano. "Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterocicloalquilo que puede estar sustituido con alquilo o con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Heterocicloalquilalquilo" significa un grupo heterocicloalquil-alquilo- en el cual los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se describió previamente. "Heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterocicloalquilalquilo que puede estar sustituido con alquilo o uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Heterocicloalquiloxi" significa un grupo heterocicloalquil-O- en el cual heterocicloalquilo es como se definió previamente. "Heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido" significa un grupo heterocicloalquiloxi que puede estar sustituido en la

porción heterocicloalquiloxi con alquilo o con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Heterocicloalquiloxialquilo" significa un grupo heterocicloalquil-O-alquilo en el cual heterocicloalquilo es como se definió previamente. "Heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterocicloalquiloxialquilo que puede estar sustituido en la porción heterocicloalquiloxi o la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquilo- en el cual alquilo es como se definió previamente. Los grupos hidroxialquilo preferidos contienen alquilo C_{1-4}. A modo de ejemplo los grupos hidroxialquilo incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo. "Hidroxialquilo opcionalmente sustituido" significa un grupo hidroxialquilo que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

"Y^7Y^8N-" significa un grupo amino sustituido o no sustituido, en el cual Y^7 e Y^8 son como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos incluyen amino (H_2N-), metilamino, etilmetilamino, dimetilamino y dietilamino.

"Y^7Y^8NCO-" significa un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, en el cual Y^7 e Y^8 son como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos son carbamoilo (H_2NCO-) y dimetilcarbamoilo (Me_2NCO-).

"$Y^7Y^8NSO_2$-" significa un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, en el cual Y^7 e Y^8 son como se describió previamente. A modo de ejemplo los grupos sulfamoilo son (H_2NSO_2-) y dimetilsulfamoilo (Me_2NSO_2-).

"*Profármaco*" significa un compuesto que es convertible <u>in vivo</u> por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) en un compuesto de Fórmula I, que incluye N-óxidos del mismo. Por ejemplo un éster de un compuesto de Fórmula I que contiene un grupo hidroxi puede ser convertible por hidrólisis <u>in vivo</u> en la molécula precursora. Alternativamente un éster de un compuesto de Fórmula I que contiene un grupo carboxi puede ser convertible por hidrólisis <u>in vivo</u> en la molécula precursora.

"Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. En ciertas instancias el solvato será aislable, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto la fase solución como los solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

Ésteres adecuados de compuestos de Fórmula I que contiene un grupo hidroxi son, por ejemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Ésteres adecuados de compuestos de Fórmula I que contienen un grupo carboxi son, por ejemplo, los descriptos por F.J.Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379.

Una clase especialmente útil de ésteres de compuestos de Fórmula I que contienen un grupo hidroxi, puede formarse a partir de restos ácidos seleccionados de los descriptos en Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, pp. 2503-2507, e incluyen (aminometil)-benzoatos sustituidos, por ejemplo dialquilamino-metilbenzoatos en los cuales los dos grupos alquilo se pueden unir en forma conjunta y/o interrumpida con un átomo de oxígeno o con un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morfolino-metil)benzoatos, por ejemplo 3- o 4-(morfolinometil)-benzoatos, y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, por ejemplo 3- o 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

Algunos de los compuestos de la presente invención son básicos, y tales compuestos son útiles en la forma de base libre o en forma de su sal de adición con ácidos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Las sales de adición con ácidos son una forma más conveniente de uso; y en la práctica, el uso de la forma salina se suma inherentemente al uso de la forma de base libre. Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición con ácidos incluyen preferentemente los que producen, cuando se combinan con la base libre, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o sea sales cuyos aniones son no-tóxicos al paciente en dosis farmacéuticas de las sales, de modo que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes en la base libre no se vician con efectos colaterales imputables a los aniones. Si bien se prefieren las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de dichos compuestos básicos, todas las sales de adición con ácidos son útiles como fuentes de formas de base libre aun cuando la sal en particular se prefiera sólo como un producto intermediario como, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo a los fines de purificación e identificación, o cuando se utiliza como intermediario para preparar una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico mediante procedimientos de intercambio iónico. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico dentro del alcance de la invención incluyen las

derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, e incluyen hidrohaluros, por ejemplo hidrocloruros e hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfamatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metan-sulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Cuando el compuesto de la invención está sustituido con un resto ácido, se pueden formar sales de adición con bases y son simplemente una forma más conveniente de uso; y en la práctica, el uso de la forma salina se suma inherentemente al uso de la forma de ácido libre. Las bases que se pueden utilizar para preparar las sales de adición con bases incluyen preferentemente las que producen, cuando se combinan con el ácido libre, las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o sea las sales cuyo cationes son no-tóxicos al paciente en dosis farmacéuticas de las sales, de modo que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes en la base libre no se vician con los efectos colaterales imputables a los cationes. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, incluyendo las derivadas de las sales metálicas alcalinas y alcalinotérreas, dentro del alcance de la invención, incluyen las derivadas de las siguientes bases: hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc, amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, y similares.

A la vez de ser útiles en sí mismas como compuestos activos, las sales de los compuestos de la invención son útiles a los fines de la purificación de los compuestos, por ejemplo por explotación de las diferencias de solubilidad entre las sales y los compuestos precursores, los productos laterales y/o los materiales de partida mediante técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención son inhibidores de ITK y por lo tanto tienen una útil actividad farmacológica. En consecuencia, se incorporan a las composiciones farmacéuticas y se utilizan en el tratamiento de pacientes que sufren de ciertos trastornos médicos. De este modo, la presente invención provee, de acuerdo con otro aspecto, compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en terapia.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son inhibidores de ITK, de acuerdo con ensayos descriptos en la literatura, y ensayos descriptos de aquí en adelante, y se cree que los resultados de tales ensayos se correlacionan con la actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. De este modo, en otra realización, la presente invención provee compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en el tratamiento de un paciente que sufre de, o está sujeto a, afecciones que pueden ser aliviadas con la administración de un inhibidor de ITK. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del asma.

Debe entenderse que las referencias respecto del tratamiento, incluyen terapia profiláctica como así también tratamiento de afecciones establecidas.

La presente invención además incluye dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención en asociación con un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado. En la práctica, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en general por vía parenteral, tópica, rectal, oral o por inhalación, especialmente por vía oral.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con los métodos habituales, utilizando uno o más adyuvantes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles y los diversos solventes orgánicos no-tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que comprende endulzantes, saborizantes, colorantes o estabilizantes a fin de obtener preparaciones aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La elección del vehículo y el contenido de la sustancia activa en el vehículo se determina en general con la solubilidad y propiedades químicas del compuesto activo, el modo particular de administración y las directivas a ser observadas en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y desintegrantes tales como almidón, ácidos algínicos y ciertos lubricantes complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco se pueden utilizar para preparar comprimidos. Para preparar una

cápsula, es ventajoso utilizar lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se utilizan suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. Se pueden utilizar diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o sus mezclas.

Para administración parenteral, se utilizan emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de sésamo, aceite de maní o aceite de oliva, o soluciones acuosas-orgánicas tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, como también soluciones acuosas estériles de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las soluciones de las sales de los productos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para la administración por vía intramuscular o inyección subcutánea. Las soluciones acuosas, que comprenden además soluciones de las sales en agua destilada pura, se pueden utilizar para administración intravenosa con la condición de que su pH se ajuste adecuadamente, que se regulen prudentemente y se tornen isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio y que se esterilicen por calentamiento, irradiación o microfiltración.

Para administración tópica, se pueden utilizar compuestos de la invención que contienen geles (en base acuosa o alcohólica), cremas o ungüentos. Los compuestos de la invención además se pueden incorporar en un gel o base de matriz para aplicación en un parche, que permitiría una liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica.

Para administración por inhalación los compuestos de la invención se pueden disolver o suspender en un vehículo adecuado para uso en un nebulizador o una suspensión o solución en aerosol, o pueden ser adsorbidos o adsorberse en un vehículo sólido adecuado para su uso en un inhalador de polvo seco.

Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen al menos un compuesto de la invención.

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la invención puede ser variado, siendo necesario que constituya una proporción de modo que se pueda obtener una dosificación adecuada. Obviamente, se pueden administrar formas de dosificación unitarias a aproximadamente el mismo tiempo. La dosis empleada estará determinada por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la vía de

administración y la duración del tratamiento, y la afección del paciente. En el adulto, las dosis son en general de aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 50, con preferencia aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 5, mg/kg de peso corporal por día por inhalación, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100, con preferencia 0,1 a 70, más especialmente 0,5 a 10, mg/kg de peso corporal por día por administración oral, y desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 10, con preferencia 0,01 a 1, mg/kg de peso corporal por día por administración endovenosa. En cada caso particular, la dosis estará determinada de acuerdo con los factores distintivos del paciente a ser tratado, tales como edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir sobre la eficacia del producto medicinal.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en forma tan frecuente como sea necesario a fin de obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más elevada o más baja y pueden hallar adecuadas dosis de mantenimiento más suaves. Para otros pacientes, se pueden necesitar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente en particular. En general, el producto activo puede administrarse por vía oral 1 a 4 veces por día. Por supuesto, para algunos pacientes, será necesario prescribir no más de una a dos dosis por día.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, lo que significa que son métodos utilizados aquí anteriormente o descriptos en la literatura.

En las reacciones descriptas de aquí en adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando se los prefiera en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo T.W.Greene y P.G.M.Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley y Sons, 1991.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Será evidente para los expertos en la técnica que ciertos compuestos de la invención además puedan exhibir isomería geométrica. Debe entenderse que la presente invención incluye los isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de los

compuestos de Fórmula I mencionados anteriormente. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan en forma separada a partir de los isómeros apropiados de sus intermediarios. En forma adicional, en situaciones donde los tautómeros de los compuestos de Fórmula I son posibles, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos.

De acuerdo con otra característica de la invención, las sales de adición con ácidos de los compuestos de esta invención se pueden preparar por reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición con ácidos de los compuestos de esta invención se pueden preparar disolviendo la base libre en agua o en una solución acuosa de alcohol u otros solventes adecuados que contienen el ácido apropiado y aislando la sal evaporando la solución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un solvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, en cuyo caso la sal se separa directamente o se puede obtener por concentración de la solución.

Los compuestos de esta invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición con ácidos mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos precursores de la invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición con ácidos mediante tratamiento con álcali, por ejemplo solución acuosa de bicarbonato sódico o solución acuosa de amoníaco.

De acuerdo con otra característica de la invención, las sales de adición con bases de los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante la reacción del ácido libre con la base apropiada, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición con bases de los compuestos de esta invención se pueden preparar disolviendo el ácido libre en agua o solución acuosa de alcohol u otros solventes adecuados que contienen la base apropiada y aislando la sal mediante la evaporación de la solución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un solvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o se puede obtener por concentración de la solución.

Los compuestos de esta invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición de base mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos precursores de la invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición con bases mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico.

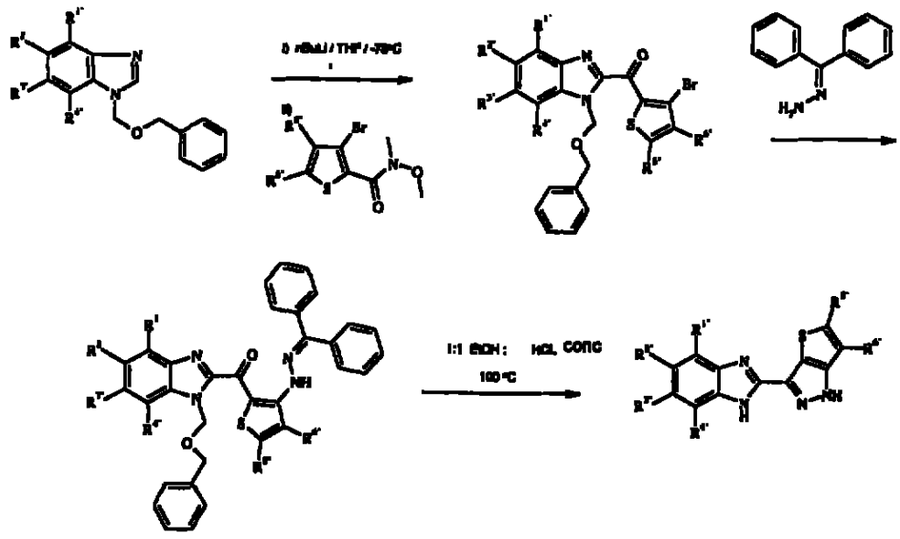
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera conveniente, o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera conveniente por recristalización de agua.

Los materiales de partida y los intermedios que no están disponibles en el comercio se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo los métodos descriptos en los Ejemplos o sus equivalentes químicos obvios.

La presente invención además se ejemplifica pero no está limitada por los siguientes ejemplos ilustrativos.

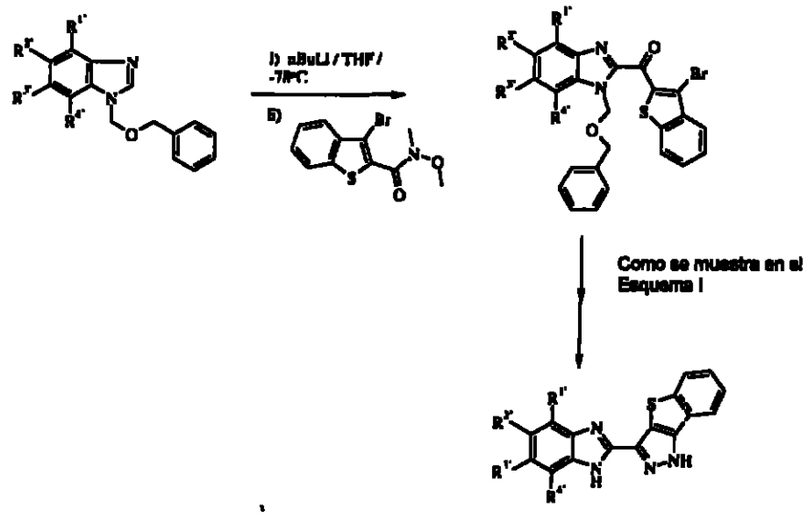
Los 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il 1H-benzoimidazoles de la presente invención se preparan en general según se muestra en el Esquema I.

Esquema I



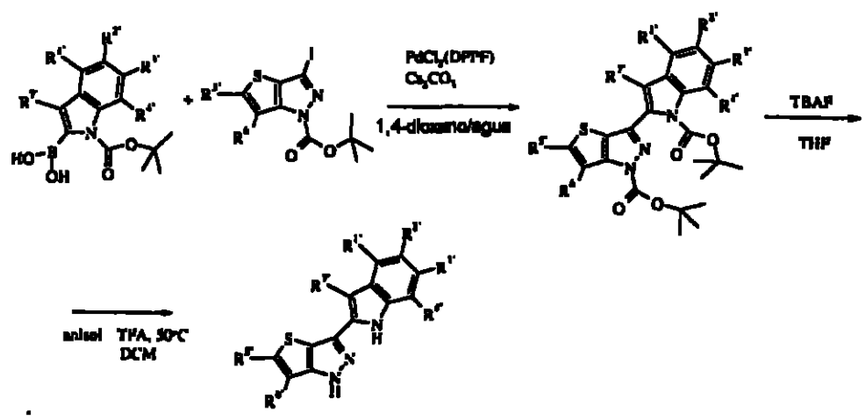
Los 3-(1H-benzoimidazol-2-il) 1H-[benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazoles de la presente invención se preparan en general según se muestra en el Esquema II.

Esquema II



Los 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indoles de la presente invención se preparan en general según se muestra en el Esquema III.

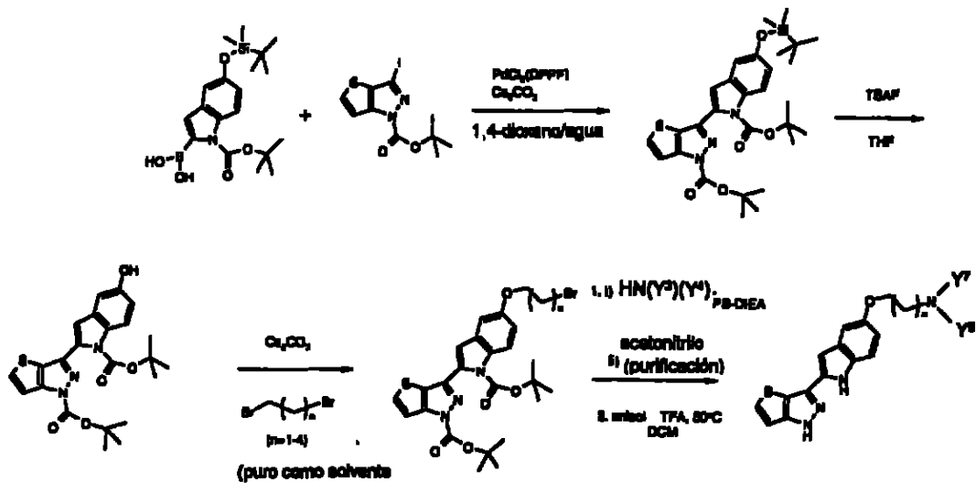
Esquema III



En los Esquemas I, II, III, V, VI, VII y VIII $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$ y $R^{7'}$ son R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7, respectivamente, según se definió en la presente, o son sus formas protegidas, o grupos intermedios de los mismos.

En particular, los aminoalcoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indoles de la presente invención se preparan según se muestra en el Esquema IV.

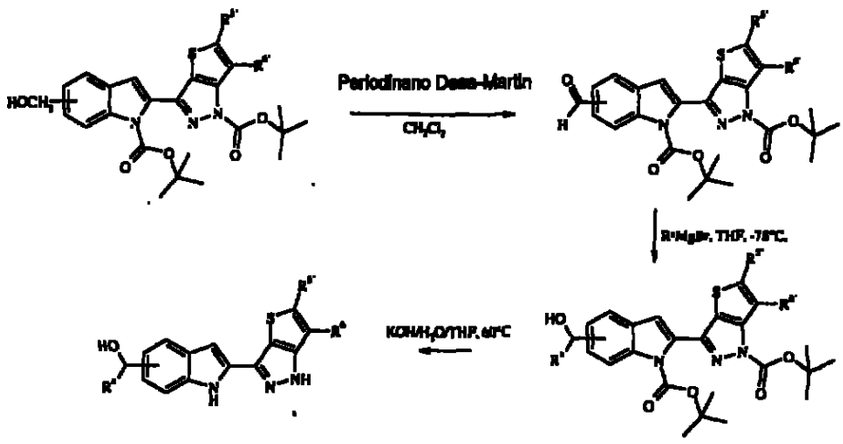
Esquema IV

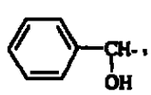
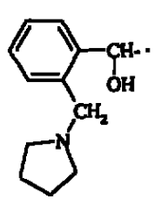


En el Esquema IV, $HN(Y^3)(Y^4)$ es heterocicloalquil-H opcionalmente sustituido, donde heterocicloalquil-H indica un hidrógeno sobre un nitrógeno saturado dentro del anillo de heterocicloalquilo, o Y^3 e Y^4 son Y^7 e Y^8, respectivamente, o sus derivados protegidos, o grupos intermedios de los mismos.

Los 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indoles de la presente invención de fórmula (Ia), en la cual uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido de fórmula R^a—CH(OH)- [donde R^a es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido] y los otros son hidrógeno, se preparan en general según se muestra en el Esquema V.

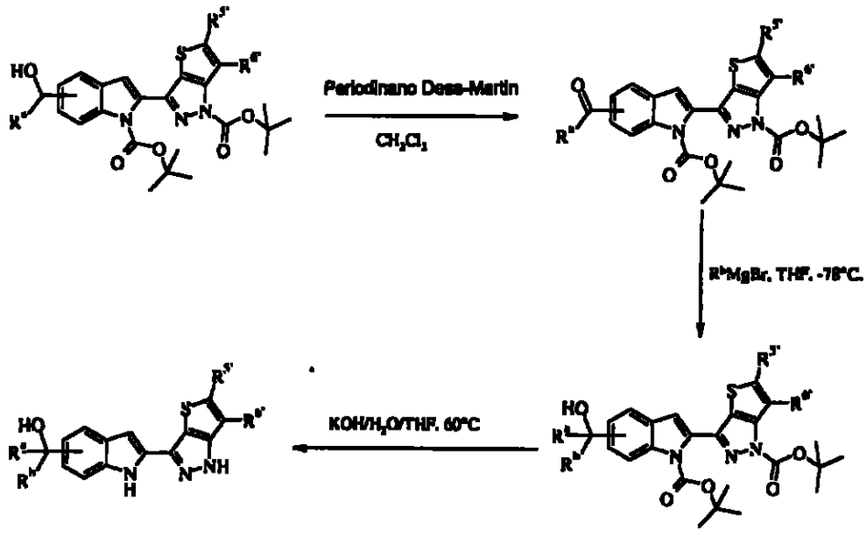
Esquema V

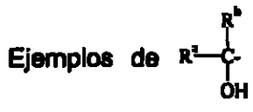
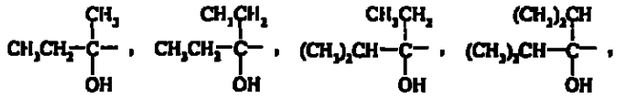
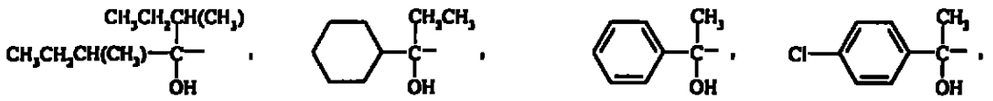
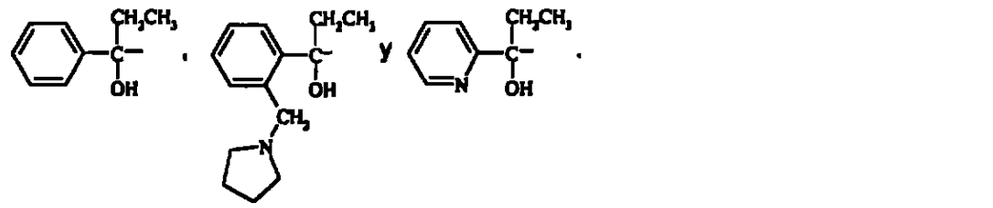


Ejemplos de R^a—CH(OH)- incluyen H_3C—CH(OH)-, ,  y 

Los 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indoles de la presente invención de fórmula (Ia), en la cual uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido de fórmula R^a—C(R^b)(OH)- [donde R^a y R^b son alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido] y los otros son hidrógeno, se preparan en general según se muestra en el Esquema VI.

<u>Esquema VI</u>

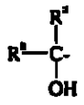
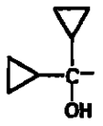
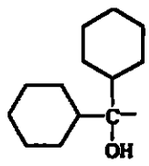
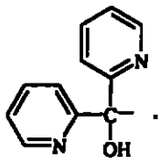


Ejemplos de  incluyen  ,  ,  .

Los 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indoles de la presente invención de fórmula (Ia), en la cual uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido de fórmula  [donde R^a es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido] y los otros son hidrógeno, además se preparan en general según se muestra en el Esquema VII.

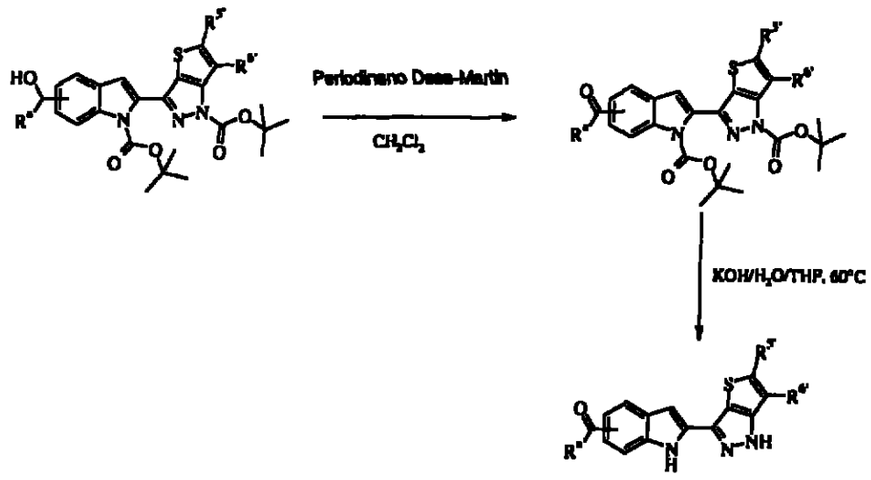
Esquema VII



Ejemplos de  en el esquema VII incluyen  ,  y  .

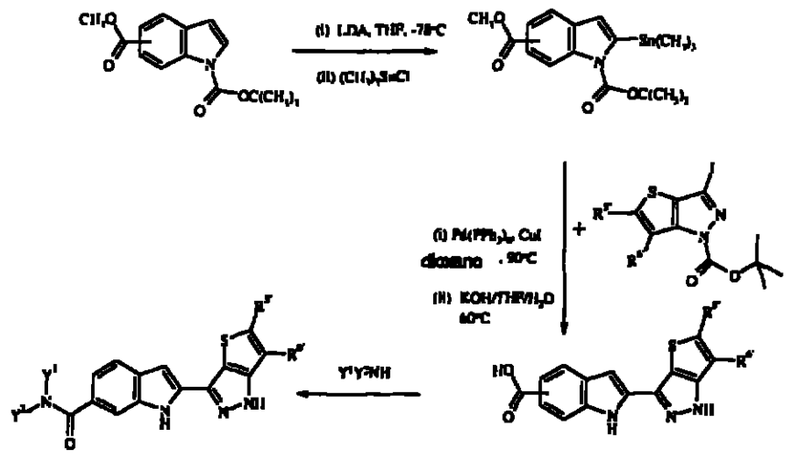
Los 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indoles de la presente invención de fórmula (Ia) en la cual uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno y el otro es acilo opcionalmente sustituido, aroilo opcionalmente sustituido o heteroaroilo opcionalmente sustituido y los otros son hidrógeno, se preparan en general según se muestra en el Esquema VIII.

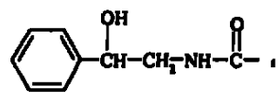
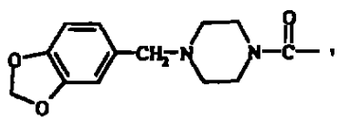
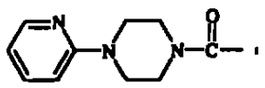
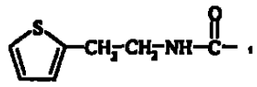
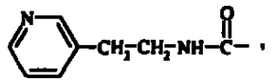
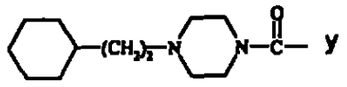
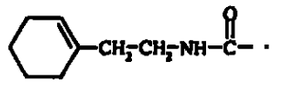
Esquema VIII



Los 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indoles de la presente invención de fórmula (Ia), en la cual uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- y los otros son hidrógeno, se preparan en general según se muestra en el Esquema IX.

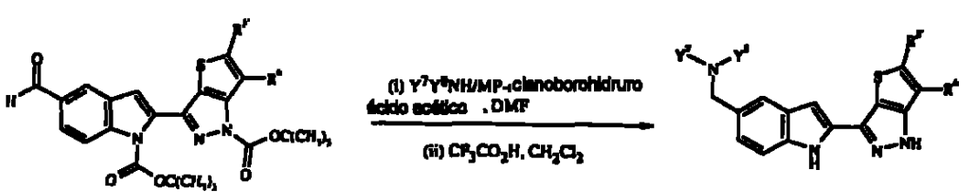
Esquema IX

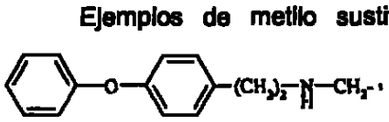
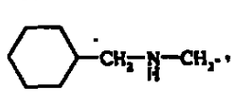
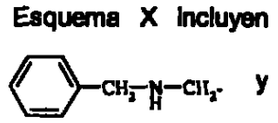
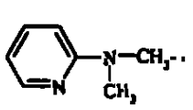


Ejemplos de $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$- en el Esquema IX incluyen  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

Los 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indoles de la presente invención de fórmula (Ia), en la cual uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es metilo sustituido con Y^7Y^8N- (donde Y^7 e Y^8 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo) y los otros son hidrógeno, se preparan en general según se muestra en el Esquema X.

Esquema X



Ejemplos de metilo sustituido con Y^7Y^8N- en el Esquema X incluyen  ,  ,  y  .

Los compuestos de la invención además se pueden preparar por interconversión de otros compuestos de la invención.

Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que contiene un grupo carboxi se pueden preparar por hidrólisis de los ésteres correspondientes. La hidrólisis se puede llevar a cabo de manera conveniente mediante hidrólisis alcalina utilizando una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, o un

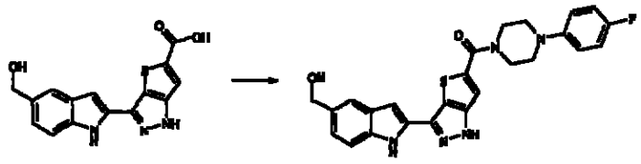
carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio, en presencia de una mezcla de solventes acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura desde aproximadamente ambiente hasta aproximadamente de reflujo. La hidrólisis de los ésteres además se puede llevar a cabo mediante hidrólisis ácida utilizando un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, en presencia de una mezcla de solvente orgánico inerte/acuoso, utilizando solventes orgánicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 80°C.

A modo de otro Ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi se pueden preparar por eliminación catalizada por ácidos del grupo ter-butilo de los ter-butil ésteres correspondientes utilizando condiciones de reacción estándar, por ejemplo reacción con ácido trifluoroacético a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente.

A modo de otro ejemplo, se pueden preparar compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi por hidrogenación de los bencil ésteres correspondientes. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de formiato de amonio y un catalizador metálico adecuado, por ejemplo paladio, soportado sobre un vehículo inerte tal como carbono, con preferencia en un solvente tal como metanol o etanol y a una temperatura de alrededor de la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo alternativamente en presencia de un catalizador metálico adecuado, por ejemplo platino o paladio, soportado opcionalmente sobre un vehículo inerte tal como carbono, con preferencia en un solvente tal como metanol o etanol.

A modo de otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo Y^1Y^2N-C(=O)- se pueden preparar por el acoplamiento de compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi, con una amina de fórmula Y^1Y^2NH, para dar un enlace amida utilizando procedimientos de acoplamiento de péptidos estándar. Los ejemplos incluyen (i) acoplamiento en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y trietilamina (o diisopropiletilamina) en tetrahidrofurano (o dimetilformamida) a temperatura ambiente, (ii) acoplamiento en presencia de una carbodiimida, por ejemplo diciclohexilcarbodiimida en presencia de trietilamina, (iii) tratamiento con 1-hidroxibenzotriazol y una carbodiimida, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en un solvente inerte tal como dimetilformamida y a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente. Así, por ejemplo, el ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico (Ejemplo 37) se

puede hacer reaccionar con 1-(4-fluorofenil)piperazina en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol para dar [4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il]-metanona (Ejemplo 38).



Ejemplo 37 Ejemplo 38

A menos que se indique lo contrario, las siguientes condiciones se aplican a los procedimientos utilizados en los Ejemplos provistos en la presente.

Las separaciones quirales se realizan utilizando una columna ChiralPak AD 20 µM (250 x 20mmID) que utiliza condiciones de elución isocrática con una mezcla 80:20:0,1 de heptano/etanol/dietilamina, tiempo de corrida total 30 minutos con un caudal de flujo de 1,0 ml/minuto y detección a 254 nM.

La resolución quiral y los análisis de fracciones se llevan a cabo utilizando una columna ChiralPak AD de 10 µM (250 x 4,6 mm de DI) utilizando condiciones de elución isocrática con una mezcla 70:30:0,2 de heptano/etanol/dietilamina, tiempo de corrida total 30 minutos con un caudal de flujo de 1,0 ml/minuto y detección a 254 nM.

Los análisis LC/MS se llevaron a cabo utilizando el siguiente método: Agilent 1100 Serie HPLC con una columna de fase reversa YMC CombiScreen Pro C18 de 5,5 μm 4.6 mm por 33 mm utilizando elución en gradiente con una mezcla de (A) acetonitrilo/0,1% de ácido trifluoroacético y (B) agua/0,1% de ácido trifluoroacético (5% A:95% B a 95% A:5% B durante 5,1 minutos) con un caudal de flujo de 1,2 ml/minuto; automuestreador de placa de pocillos Agilent Serie 1100 con inyección de 2 μl; detector de arreglo de diodos Agilent Serie 1100 con detección a 215, 254 y 320 nM de longitud de onda; espectrómetro de masa Hewlett Packard 1100 Series con electroaspersión y ionización positiva.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{1}H (RMN) se registran en un espectrómetro de Varian Mercury de 300 MHz. En los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al tetrametilsilano. Las abreviaturas tienen los siguientes significados: s = singulete; d = doblete; t = triplete; m = multiplete; q = cuarteto; dd = doblete de dobletes; ddd = doblete de dobletes dobles.

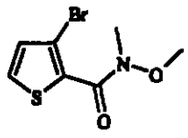
Las determinaciones de los puntos de fusión se llevan cabo en un aparato de punto de fusión Büchi 535 y se informan en grados Celsius.

Las determinaciones de R_f se llevan a cabo utilizando placas de cromatografía en capa delgada pre-recubiertas con sílica gel 60 F_{254}.

Ejemplo 1

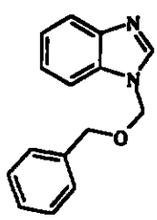
2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol

Ejemplo 1A



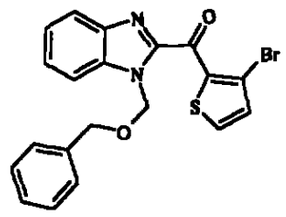
Se agregó cloruro de oxalilo (0,601 ml, 6,99 mmol, 1,2 eq) a una mezcla de ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico (1,20 g, 5,80 mmol), N,N-dimetilformamida (varias gotas, cantidad catalítica), y diclorometano anhidro (25 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno durante 20 minutos. La reacción se agitó durante 17 horas, se purgó con nitrógeno, y se concentró a presión reducida para dar un sólido color tostado. El cloruro de 3-bromotiofen-2-carbonilo bruto se disolvió en diclorometano (25 ml) y se agregó gota a gota, durante 10 minutos, a una solución a 0°C de hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (843 mg, 8,64 mmol), diisopropiletilamina (2,50 ml, 14,3 mmol), y diclorometano (25 ml). La reacción se dejó entibiar gradualmente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en sílica, eluyendo con acetato de etilo/heptano 1:1, para dar la metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico, en forma de un sólido blanco: TLC R_f 0,33 (sílica, acetato de etilo/heptano 1:1); LC/MS: (M+H 249,94, TR = 2,18 minutos); ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 7,85 (d, 1H, J = 5,3 Hz), 7,17 (d, 1H, 5,3 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Ejemplo 1B



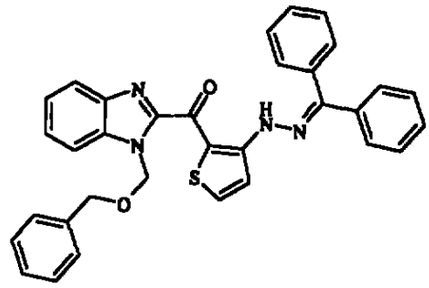
Una mezcla de benzoimidazol (10,0 g, 84,6 mmol), bencil clorometiléter (5,9 ml, 42 mmol) y acetonitrilo se calienta a reflujo durante 6 horas. El solvente se elimina a presión reducida, la lechada resultante se toma en diclorometano, y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El material bruto se cromatografía en sílica, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 9:1, para dar un sólido color naranja. El producto se cromatografía una segunda vez en sílica, eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 8:2, para dar un sólido color naranja. La trituración del sólido con éter da 1-benciloximetil-1H-benzoimidazol en forma de un sólido color beige.

Ejemplo 1C

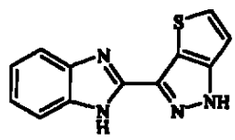


A una solución agitada de 1-benciloximetil-1H-benzoimidazol (648 mg, 2,72 mmol, Ejemplo 1B) en tetrahidrofurano (15 ml) a –78°C en nitrógeno se agregó n-butillitio (1,30 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 3,25 mmol) durante 5 minutos y la solución color amarillo resultante se agitó a –78°C. Después de 25 minutos, se agregó una solución de metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico (680 mg, 2,72 mmol, Ejemplo 1A) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 15 minutos y la reacción se agitó a –78°C. Después de 1 hora la reacción se entibió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se desactivó con cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida hasta un aceite color amarillo. El material bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con 40% de acetato de etilo/heptano, para dar el producto. La trituración con éter/heptano da (1-benciloximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-bromotiofen-2-il)metanona en forma de un polvo blancuzco; TLC R_f 0,52 (sílica, acetato de etilo/heptano 1:1); LC/MS: (M+H 427,0, TR = 3,84 minutos); ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 8,18 (d, 1H, 5,2 Hz), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 5H), 6,13 (s, 2H), 4,58 (s, 2H).

Ejemplo 1D



Una mezcla de (1-benciloximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-bromotiofen-2-il)metanona (500 mg, 1,06 mmol, Ejemplo 1C), benzofenona hidrazona (276 mg, 1,41 mmol), acetato de paladio(II) (13,4 mg, 0,06 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno (57,5 mg, 0,104 mmol), carbonato de cesio (570 mg, 1,75 mmol), y tolueno (10 ml) en nitrógeno se agitó a 90°C durante 15 horas. La reacción oscura se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y los insolubles lavaron con acetato de etilo. El filtrado combinado y los lavados se lavaron con agua y salmuera sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, y luego se concentraron a presión reducida para dar un aceite color amarillo. El material bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con 80% de diclorometano/heptano, para dar [3-(N'-benzhidriliden-hidrazino)-tiofen-2-il]-(1-benciloximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona en forma de un polvo amarillo-naranja: TLC R_f 0,30 (sílica, 80% diclorometano/heptano); LC/MS: (M+H 543,1, TR = 4,68 minutos); ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 11,64 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, 5,5 Hz), 7,84-7,13 (m, 20 H), 6,00 (s, 2H), 4,46 (s, 2H).



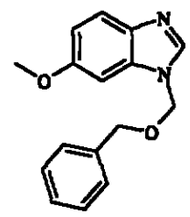
Una mezcla de [3-(N'-benzhidriliden-hidrazino)-tiofen-2-il]-(1-benciloximetil-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona (300 mg, 0,553 mmol, Ejemplo 1D), ácido clorhídrico concentrado (4 ml), y etanol (12 ml) se calentó a 75°C durante 260 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml), y se

alcalinizó con carbonato de potasio acuoso 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre carbonato de potasio y se concentró a presión reducida para dar un sólido color marrón. El sólido se cromatografió en sílica. La etapa de elución en gradiente con 70% de acetato de etilo/heptano, 80% de acetato de etilo/heptano, y 90% de acetato de etilo/heptano dio un sólido color naranja. La trituración con acetato de etilo/heptano dio 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol en forma de polvo color beige: TLC R_f 0,28 (sílica, 75% de acetato de etilo/heptano); LC/MS: (M+H 241,0, TR = 2,15 minutos); ^1H RMN [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 13,56 (s, 1H), 12,94 (2, 1h), 7,78 (d, 1H, 5,3 Hz), 7,69 (d, 1H, 7,3 Hz), 7,48 (d, 1H, 7,0 Hz), 7,22-7,15 (m, 3H).

Ejemplo 2

6-metoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol

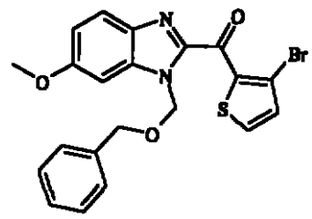
Ejemplo 2A



A una solución ambiente de 5-metoxibenzoimidazol (6,18 g, 41,7 mmol) en dimetilformamida (60 ml) en nitrógeno se agregó hidruro de sodio (1,84 g de dispersión 60% en aceite, 46,0 mmol) en dos porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 hora, se agregó gota a gota una solución de bencil clorometiléter (7,83 g, 50 mmol) en dimetilformamida (40 ml) durante 15 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (150 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a presión reducida para dar un aceite color amarillo. El aceite se cromatografió en sílica. La etapa de elución en gradiente con acetato de etilo, 5% de metanol/acetato de etilo, y 10% de metanol/acetato de etilo dio 3,02 g (27%) de 1-benciloximetil-6-metoxi-1H-benzoimidazol en forma de un sólido céreo: TLC R_f 0,23 principal (sílica, acetato de etilo); LC/MS: (M+H 269,1, TR = 2,49 minutos) y 3,83 g (34%) de 1-benciloximetil-5-

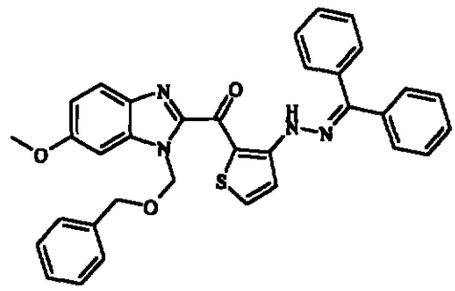
metoxi-1H-benzoimidazol en forma de un aceite: TLC R_f 0,15 principal (sílica, acetato de etilo); LC/MS: (M+H 269,1 TR = 2,34 minutos).

Ejemplo 2B

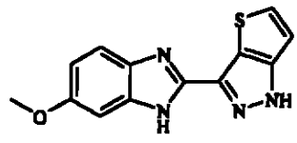


A una solución agitada de 1-benciloximetil-6-metoxi-1H-benzoimidazol (1,00g, 3,72 mmol, Ejemplo 2A) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) a –78°C en nitrógeno se agregó n-butillitio (1,80 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 4,5 mmol) durante 8 minutos y la solución color amarillo resultante se agitó a –78°C. Después de 25 minutos, se agregó a la reacción a –78°C una solución de metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico (1,03 g, 4,12 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 20 minutos. La reacción se dejó entibiar gradualmente a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso 10% (75 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida hasta un aceite color amarillo. El material bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con 30% de acetato de etilo/heptano seguido de 40% de acetato de etilo/heptano, para dar un sólido céreo. La trituración con 25% de acetato de etilo/heptano dio 546 mg (32%) de (1-benciloximetil-6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-bromo-tiofen-2-il)-metanona, en forma de polvo: TLC R_f 0,43 (sílica, 40% de acetato de etilo/heptano); LC/MS: (M+H 457, TR = 3,85 minutos); ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 8,14 (d, 5,2 Hz, 1H), 7,76 (d, 9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, 5,0 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 6H), 7,04 (dd, 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 2C



Una mezcla de 1-benciloximetil-6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-(3-bromo-tiofen-2-il)-metanona (680 mg, 1,49 mmol, Ejemplo 2B), benzofenona hidrazona (408 mg, 2,08 mmol), acetato de paladio(II) (17,0 mg, 0,05 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (82,0 mg, 0,148 mmol), carbonato de cesio (775 mg, 2,38 mmol), y tolueno (15 ml) en nitrógeno se agitó a 90°C durante 20 horas. La reacción oscura se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se filtró, y los insolubles lavaron con acetato de etilo (25 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida, para dar un material viscoso negro. El material bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con diclorometano, para dar 605 mg (70%) de [3-(N'-benzhidriliden-hidrazino)-tiofen-2-il]-(1-benciloximetil-6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona en forma de una espuma rojo débil: TLC R_f 0,27 (sílica, diclorometano); LC/MS: M+H 573,2, TR = 4,62 minutos.

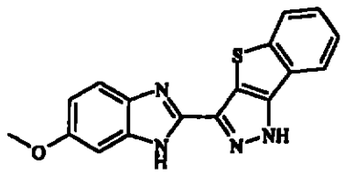


Una mezcla de [3-(N'-benzhidriliden-hidrazino)-tiofen-2-il]-(1-benciloximetil-6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-metanona (300 mg, 0,553 mmol, Ejemplo 2C), se concentró ácido clorhídrico (4 ml), y etanol (12 ml) se calentó a 75°C con agitación durante 260 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (40 ml), y se alcalinizó con 5% carbonato de potasio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre carbonato de potasio y se concentró a presión reducida para dar un sólido color marrón. El sólido se

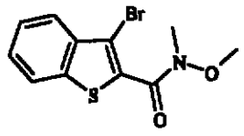
cromatografió en sílica. La etapa de elución en gradiente con 70% de acetato de etilo/heptano, 80% de acetato de etilo/heptano, y 90% de acetato de etilo/heptano dio un sólido color naranja. La trituración con acetato de etilo/heptano dio 6-metoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol en forma de un polvo color beige: TLC R_f 0,28 (sílica, 75% de acetato de etilo/heptano); LC/MS: M+H 241,0, TR = 2,15 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: dos especies observadas (aprox. 60:40), que se presume son tautómeros imidazólicos lentamente intercambiables, con desplazamientos químicos de resonancias resueltas informados como principal (menor): δ 13,48 (13,51) brs (1H; NH de benzoimidazol), 12,79 brs (1H; NH de pirazol), 7,77 d (1H, J=5 Hz; H-α de tiofeno), 7,57 (7,35) d (1H, J=8,5 Hz; H-7 de benzoimidazol), 7,20 d (1H, J=5 Hz; H-β de tiofeno), 6,96 (7,25) d (1H, J=2 Hz; H-4 de benzoimidazol), 6,82 m (1H; H-6 de benzoimidazol), 3,80 (3,32) s (3H; metoxi). Los desplazamientos químicos se refieren al dimetil sulfóxido-D_5 (δ 2,50) usado como patrón interno.

Ejemplo 3

3-(6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol



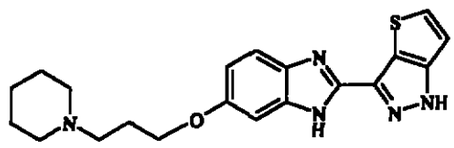
Este compuesto (LC/MS: M+H 321,07, TR = 2,47 minutos)) se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 2, sustituyendo por la metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-benzotiofen-2-carboxílico



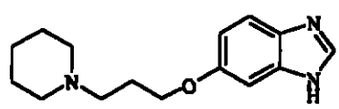
la metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-tiofen-2-carboxílico en la etapa de acoplamiento del Ejemplo 2B.

Ejemplo 4

6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol



Este compuesto (LC/MS: M+H 382,1, TR = 2,02 minutos)) se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 2, sustituyendo por el 6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1H-benzoimidazol

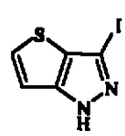


el 5-metoxibenzoimidazol del Ejemplo 2A.

Ejemplo 5

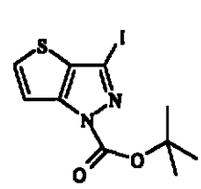
5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol

Paso 1. Ejemplo 5A



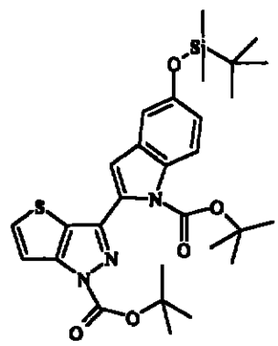
A una solución de 1H-tieno[3,2-c]pirazol (160 mg, 1,29mmol) y yodo (490 mg, 1,94 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agregó hidróxido de potasio (220 mg, 3,87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de bisulfito de sodio (200 mg) en agua (2 ml). Se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se cromatografió (n-heptano-acetato de etilo, 90:100) para dar 195 mg (60%) de 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol en forma de un polvo color beige. LC/MS: R_T= 2,50 minutos, 250,90 m/e (M+1).

Paso 2. Ejemplo 5B



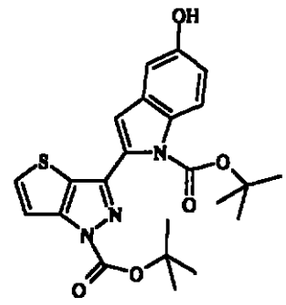
A una suspensión de 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol (195 mg, 0,78 mmol, Ejemplo 5A) en diclorometano (5 ml) se agregó trietilamina (110 ml, 0,86 mmol) seguido de di-ter-butil-dicarbonato (205 mg, 0,94 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano-acetato de etilo, 90:10 como eluyente) para dar 220 mg (81%) de ter-butil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico en forma de polvo amarillo. LC/MS: TR = 3,45 minutos, 372,94 m/e (M+Na).

Paso 3. Ejemplo 5C



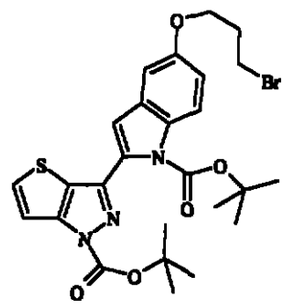
A una solución de ter-butil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico (200 mg, 0,57 mmol, Ejemplo 5B) y bis-(difenilfosfinoferroceno)-dicloro paladio (complejo con diclorometano 1:1, 21 mg, 0,03mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó ácido 5-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-1-(ter-butoxicarbonilo)-1H-indol-2-borónico (335 mg, 0,86mmol, preparado según se describió en el Ejemplo 4-6 de la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861) seguido de una solución de carbonato de cesio (741 mg, 2,28 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 15 minutos, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano-acetato de etilo, 95:05 como eluyente) para dar 200 mg (61%) de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-indol-1-carboxílico en forma de una espuma blanca. LC/MS: TR = 4,29 minutos, 570,1 m/e.

Paso 4. Ejemplo 5D



A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-indol-1-carboxílico (320 mg, 0,56 mmol, Ejemplo 5C) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C se agregó TBAF (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,67 ml, 0,67mmol). La solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. El solvente luego se eliminó y el residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano-acetato de etilo, 95:05 a 90:10 como eluyente) para dar 205 mg (80%) ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-hidroxi-indol-1-carboxílico en forma de una espuma color naranja. LC/MS: TR = 3,74 minutos, 456,0 m/e.

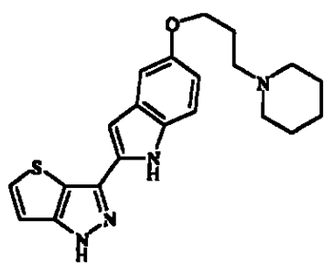
Paso 5. Ejemplo 5E



A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-hidroxi-indol-1-carboxílico (195 mg, 0,43 mmol, Ejemplo 5D) en 1,3-dibromopropano (2 ml) se agregó carbonato de cesio (350 mg, 1,08 mmol). La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 30 minutos. Luego se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (acetato de etilo-n-heptano, 05:95 a 20:80 como eluyente) para dar 103 mg (42%) de ter-butil éster del ácido 5-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-

carboxílico en forma de un vidrio color amarillo. LC/MS: TR = 4,38 minutos, 576,11 m/e.

Paso 6. 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol

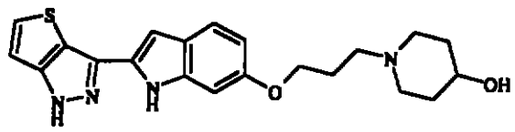


A una solución de ter-butil éster del ácido 5-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol, Ejemplo 5E) en acetonitrilo (4 ml) se agregó piperidina (33 µL, 0,34 mmol) y PS-DIEA (DIEA soportada en un polímero, 3,86 mmol/g, 45 mg, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. La PS-DIEA se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (DCM) (1 ml). Se agregó anisol (0,4 ml) seguido de ácido trifluoroacético (TFA) (0,5 ml). La solución color naranja brillante se agitó a 50°C durante 1h y luego se cargó directamente sobre un cartucho de intercambio iónico (VARIAN, mega bond elut SCX, 5g) se lavó con metanol y se eluyó con amoníaco 1,0M en metanol. Las fracciones apropiadas se recolectaron y se concentraron. El residuo se cromatografió (n-heptano-acetato de etilo, 95:05 a 90:10 como eluyente) para dar 44 mg de producto impuro. El polvo color beige se trituró en diclorometano para dar 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol [12 mg, 18%, Ejemplo 5] en forma de polvo blanco. LC/MS: TR = 2,20 minutos, 381,18 m/e. ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$), 300 MHz]: δ 13,25 (brs, 1H) y 11,39 (brs, 1H) [protones del indol y del NH pirazólico], 7,74 (d, J=5 Hz, 1H) y 7,19 (d, J=5 Hz, 1H) [protones del tiofeno], 7,29 (brd, J=8,5 Hz, 1H) [H-7 de indol], 7,07 (d, J=2 Hz, 1H) [H-4 del indol], 6,74 (dd, J=8,5, 2 Hz, 1H) [H-6 del indol], 6,56 (brd, J=1,5 Hz, 1H) [H-3 del indol], 3,96 (t, J=6 Hz, 2H) [-OCH2-], 2,50 (m, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,40 (m, 3H).

Los siguientes ejemplos 6 a 22 se prepararon mediante procedimientos similares a los de los Ejemplos anteriores.

Ejemplo 6

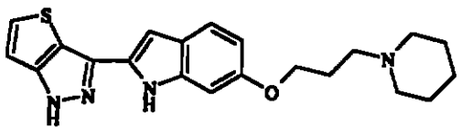
1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol



LC/MS: TR = 2,17 minutos, M+H observado = 397,18

Ejemplo 7

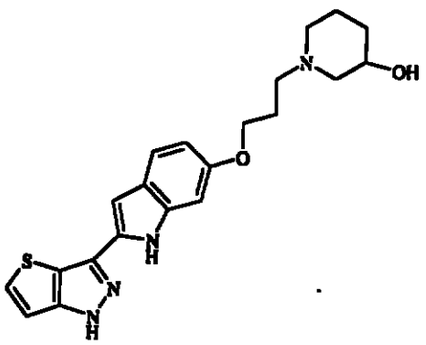
6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol



LC/MS: TR = 2,35 minutos, M+H observado = 381,18

Ejemplo 8

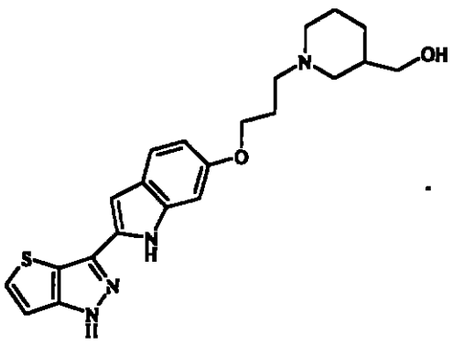
1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol



LC/MS: TR = 2,45 minutos, M+H observado = 397,4

Ejemplo 9

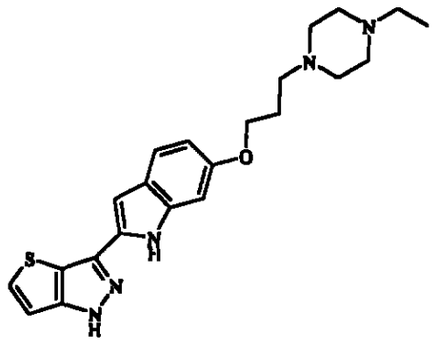
(1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-il)-metanol



LC/MS: TR = 2,49 minutos, M+H observado = 411,2

Ejemplo 10

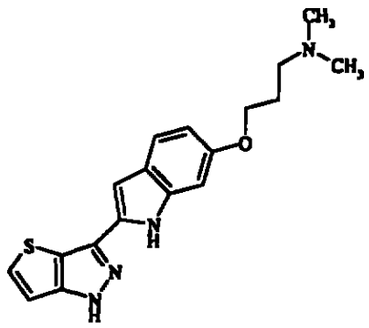
6-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-propoxi]-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol



LC/MS: TR = 2,27 minutos, M+H observado = 410,4

Ejemplo 11

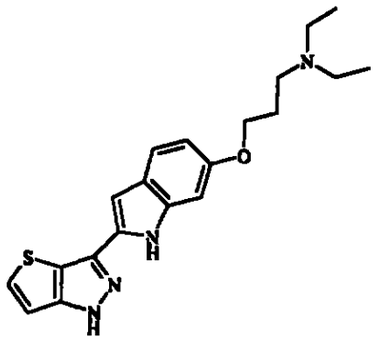
Dimetil-[3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina



LC/MS: TR = 2,23 minutos, M+H observado = 341,16

Ejemplo 12

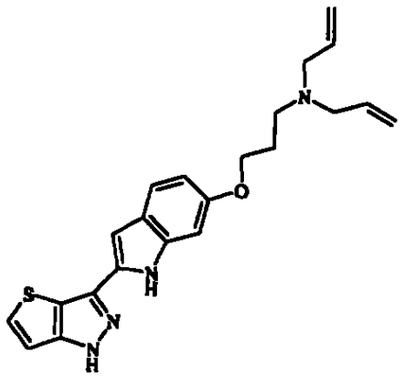
Dietil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina



LC/MS: TR = 2,35 minutos, M+H observado = 369,19

Ejemplo 13

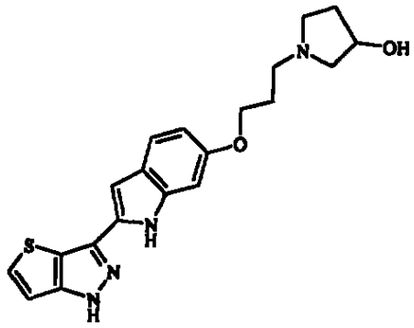
Dialil-[3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-amina



LC/MS: TR = 2,48 minutos, M+H observado = 393,14

Ejemplo 14

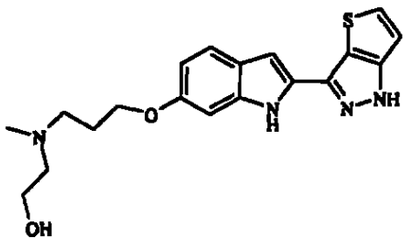
1-[3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-pirrolidin-3-ol



LC/MS: TR = 2,2 minutos, M+H observado = 383,17

Ejemplo 15

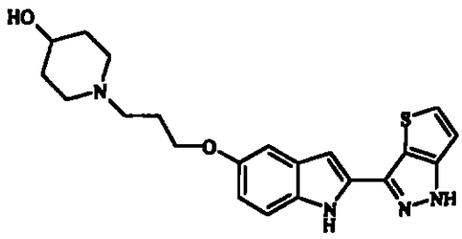
2-(metil-[3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-amino)-etanol



LC/MS: TR = 2,13 minutos, M+H observado = 371,25

Ejemplo 16

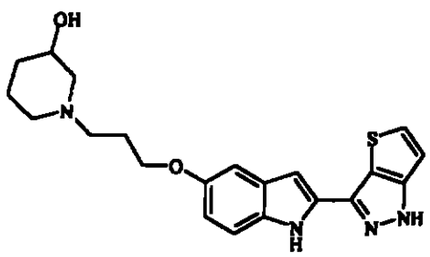
1-[3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil]-piperidin-4-ol



LC/MS: TR = 2,03 minutos, M+H observado = 397,17

Ejemplo 17

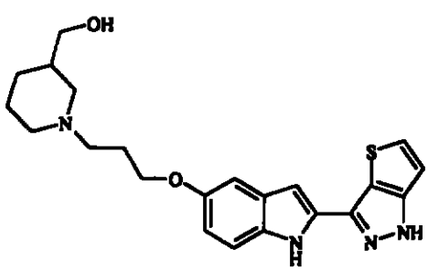
1-[3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil]-piperidin-3-ol



LC/MS: TR = 1,87 minutos, M+H observado = 397,2

Ejemplo 18

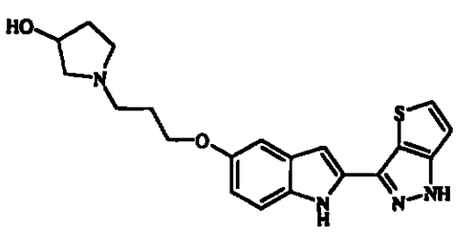
(1-[3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil]-piperidin-3-il)-metanol



LC/MS: TR = 2,07 minutos, M+H observado = 411,18

Ejemplo 19

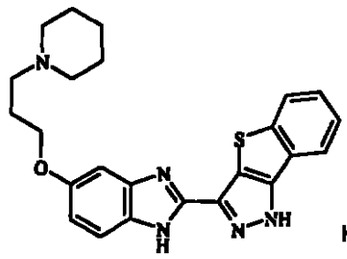
1-[3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil]-pirrolidin-3-ol



LC/MS: TR = 2,48 minutos, M+H observado = 383,2

Ejemplo 20

Hidrocloruro de 3-(5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol

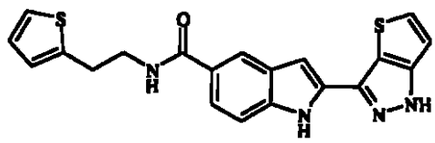


HCl

LC/MS: TR = 2,49 minutos, M+H observado = 432,18

Ejemplo 21

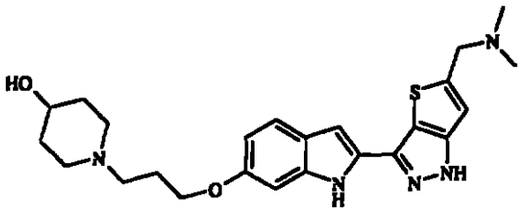
(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-carboxílico



LC/MS: TR = 3,22 minutos, M+H observado = 393,2

Ejemplo 22

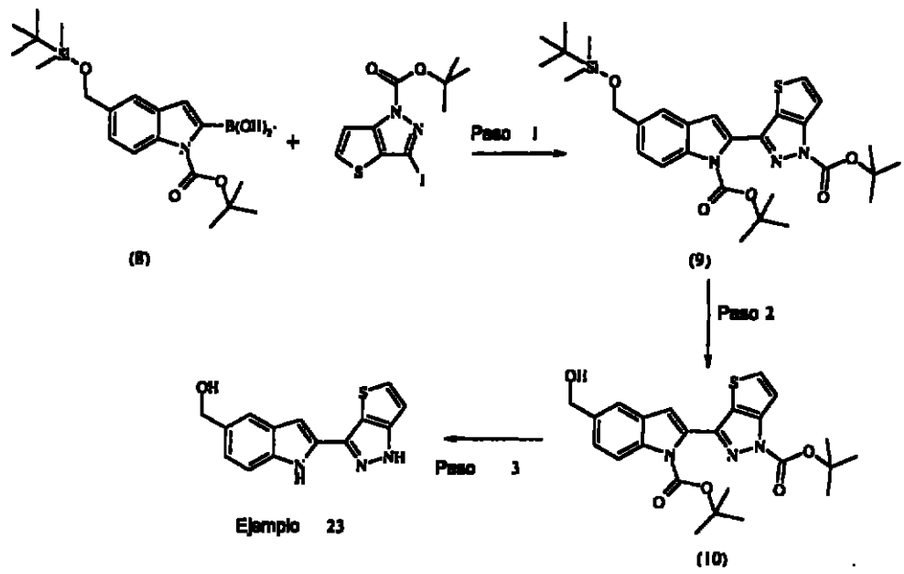
1-{3-[2-(5-Dimetilaminoetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1h-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol



LC/MS: TR = 1,87 minutos, M+H observado = 454

Ejemplo 23

[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol



(8) (9) (10)

Paso 1. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-borónico 1-carboxílico [3,82 g, 9,42 mmol, Intermediario (8), preparado según se describió en el Ejemplo 1-4 de la Publicación de la solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861], ter-butil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [4,0 g, 11, 42 mmol, Ejemplo 5B anterior], tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (544 mg, 0,470 mmol), carbonato de potasio (acuoso 2M, 12 ml) en tetrahidrofurano (60 ml) se purgó con N_2 durante 10 minutos luego se calentó hasta 55 – 60°C durante 7,5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se retroextrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en un cartucho de 35g de sílica gel (gradiente 5 – 30% de acetato de etilo en heptano) para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico [3,8g, 69%, Intermediario (9)]; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: □ 8,08 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,38 (2H, m), 7,14 (1H, s), 4,81 (2H, s, -OCH_2), 1,65 (9H, s), 1,32 (9H, s), 0,92 (9H, s, Si(CH_3)$_3$), 0,10 (6H, s, Si(CH_2)); LC/MS: 584 (M+H).

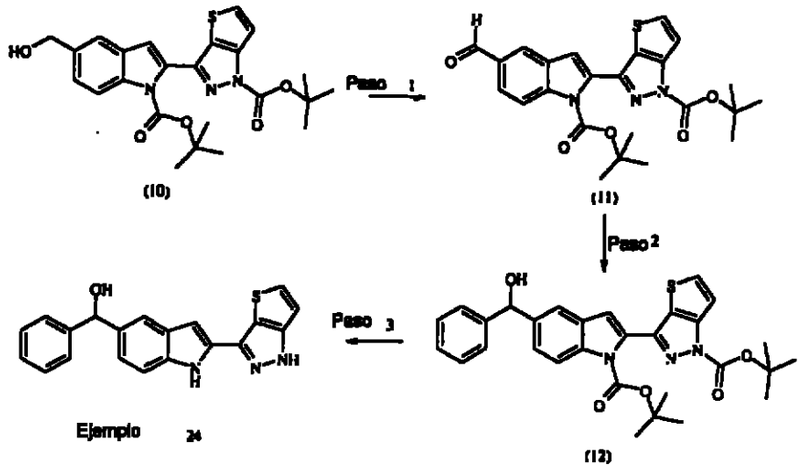
Paso 2. Una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico [3,8 g, 6,51 mmol, Intermediario (9)]) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se enfrió a 0°C. A esto se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 10 ml) gota a gota. Se agitó a 0°C durante 20 minutos luego a temperatura ambiente durante 20 minutos.

Agua (20 ml) se agregó y se extrajo tres veces con acetato de etilo (30 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en 35g de sílica gel (10 – 50% acetato de etilo en heptano) para dar el ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico [2,63g, 85%, Intermediario (10)] en forma de sólido blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: □ 8,05 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,38 (2H, m), 7,02 (1H, s), 5,21 (1H, t), 4,6 (2H, d), 1,64 (9H, s), 1,25 (9H, s); LC/MS: 470 (M+H).

Paso 3. A una solución del ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico acid ter-butil éster [200 mg, 0,426 mmol, Intermediario (10)] en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó KOH (acuoso 1M, 2,5 ml) y se calentó a 60°C durante 20 horas. El solvente se eliminó y el bruto se disolvió en agua. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 3N, luego se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía utilizando un cartucho de 10g de sílica gel (50% de acetato de etilo en heptano luego acetato de etilo) dio [2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol (84 mg, 74%, Ejemplo 23) en forma de sólido amarillo claro; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: □ 13,22 (1H, s), 11,43 (1H, s), 7,77 (1H), 7,56 (1H), 7,38 (1H), 7,20 (1H), 7,04 (1H), 6,61 (1H), 5,02 (1H, OH), 4,57 (2H, -CH_2OH); LC/MS: 270 (M + H).

Ejemplo 24

fenil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol



Paso1. A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico [373 mg, 0,794 mmol del intermediario (10)] en diclorometano (20 ml) se agregó periodinano Dess-Martin (407 mg, 0,959 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó agua (10 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se disolvió con acetato de etilo (30 ml) y se lavó dos veces con una mezcla de 10% de solución de $Na_2S_2O_3$/ $NaHCO_3$ saturado (4 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con agua, $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en cartucho de 10 g de sílica gel eluyendo con gradiente de 30 a 40% de acetato de etilo en heptano para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-formil-indol-1-carboxílico [300mg, 81%, intermediario (11)] en forma de un sólido blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: □ 10,079 (1H, s, CHO), 8,323 (1H, s), 8,318 (1H, d), 8,017 (1H, s), 7,978 (1H, d), 7,391 (1H, d), 7,345 (1H, s), 1,660 (9H, s), 1,341 (9H, s); TLC data R_f= 0,37 (30% de acetato de etilo en heptano).

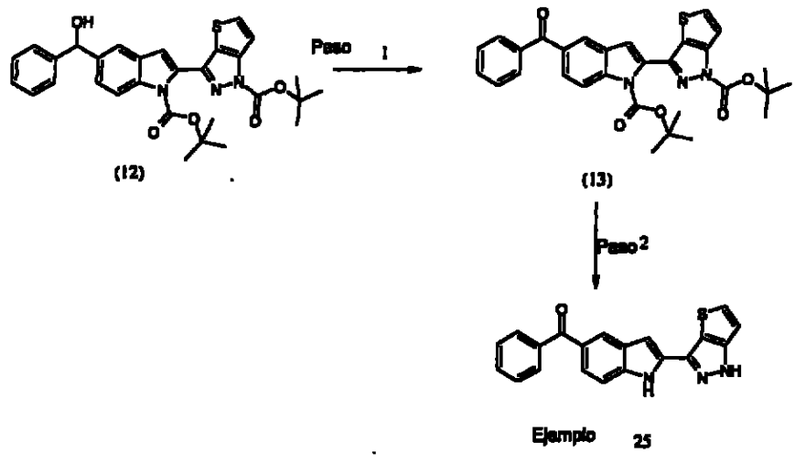
Paso 2. A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-formil-indol-1-carboxílico [100 mg, 0,214 mmol, intermediario (11)] en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se agregó bromuro de fenilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 1 ml) a -78°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 1h luego se desactivó mediante la adición de agua a 0°C (4 ml). La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo (30 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. La evaporación del solvente al vacío dio ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(hidroxi-fenil-metil)-indol-1-carboxílico [99mg, 85%, intermediario (12)] en forma de una espuma blanca; LC/MS: (M+H, 546).

Paso 3. La mezcla de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(hidroxi-fenil-metil)-indol-1-carboxílico [99 mg, 0,181 mmol, intermediario (12)] en tetrahidrofurano (2 ml) y KOH (1M acuosa, 1 ml) se agitó a 60°C en nitrógeno durante 22 horas. El solvente se eliminó al vacío. A esta mezcla de lechada se agregó agua (2 ml) y se llevó el pH a 6 por la adición de ácido clorhídrico 2N. El producto se extrajo tres veces con diclorometano (20 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera luego se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en cartucho de 10 g de sílica gel, eluyendo con 50 a 100% de gradiente de acetato de etilo en heptano para dar fenil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol [56 mg, 89%, Ejemplo 24] en forma de un sólido blancuzco;

LC/MS: 346 (M+H), 328 [(M-18)+H]; TLC data: R_f = 0,14 (50% de acetato de etilo en heptano).

Ejemplo 25

fenil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona



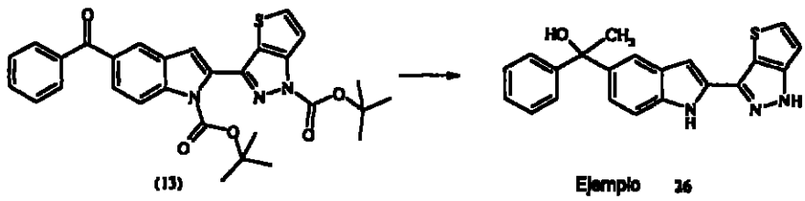
Paso 1. A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(hidroxi-fenil-metil)-indol-1-carboxílico [640mg, 1,17 mmol, Intermediario (12)] en diclorometano (25 ml) se agregó Dess-Martin periodinano (677 mg, 1,69 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se agregó agua (5 ml) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó dos veces con una mezcla de 10% de $Na_2S_2O_3$/ $NaHCO_3$ saturado (5 ml), $NaHCO_3$ (10 ml), agua (10 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en cartucho de sílica gel de 35g, eluyendo con 30% de acetato de etilo/heptano para dar ter-butil éster del ácido 5-benzoil-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [440 mg, 69%, Intermediario (13)] en forma de un sólido blanco; LC/MS: 544 (M + H).

Paso 2. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 5-benzoil-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [122 mg, 0,224 mmol, Intermediario (13)] en tetrahidrofurano (9 ml) y KOH 1M (acuoso, 2 ml) se calentó en un baño de aceite a 60°C durante toda la noche. El solvente se eliminó y se agregó agua (5 ml). La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 3N y se extrajo tres veces con acetato de etilo (20ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en cartucho de 10 g de sílica gel, eluyendo con 50 a 100% de gradiente de acetato de etilo en heptano para dar fenil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona (58 mg, 75%, Ejemplo

25) en forma de un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,38 (1H, s), 12,09 (1H, s), 8,05 (1H), 7,78 (8H, m), 7,23 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,87 (1H); LC/MS: 344 (M + H).

Ejemplo 26

1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol

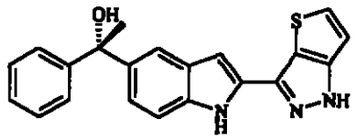


(13) Ejemplo 26

A una solución de ter-butil éster del ácido 5-benzoil-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [Intermediario (13)] en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 0,8 ml) a –78°C. Se agitó en nitrógeno durante 30 minutos. Se agregaron otros 0,88 ml de bromuro de metilmagnesio y se dejó entibiar la reacción a temperatura ambiente lentamente. Después durante toda la noche se agregó agua/cloruro de amonio saturado (2 ml) a 0°C y se extrajo dos veces con acetato de etilo (25 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en 10g de sílica gel, eluyendo con 30 a 50% de gradiente de acetato de etilo en heptano para dar 1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol (56mg, 71%, Ejemplo 26) en forma de sólido color beige; LC/MS: 360 (M+H); ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,20 (1H, s), 11,45 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,43 (2H, m), 7,25 (6H, m), 6,59 (1H, s), 5,53 (1H, s), 1,86 (3H, s).

Ejemplo 27

(S)-1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol

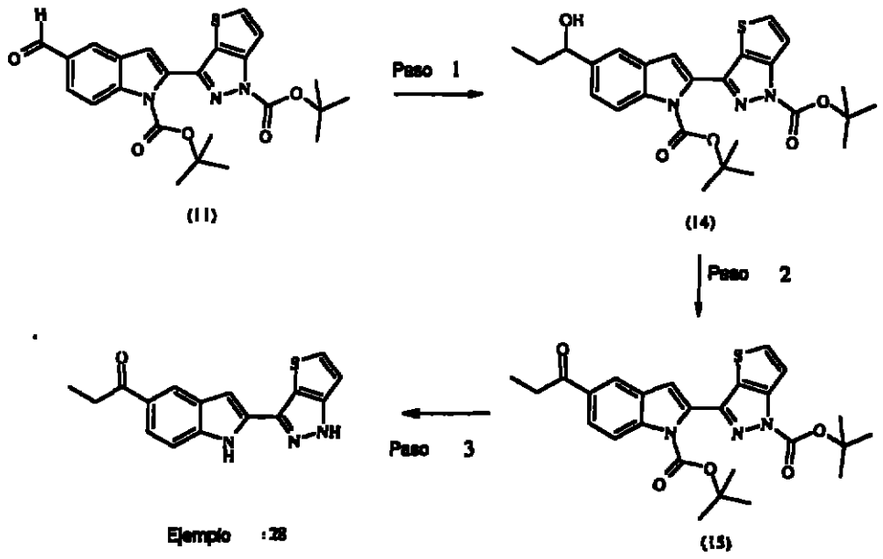


El 1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol racémico (45 mg, Ejemplo 26) se purificó por HPLC quiral (Columna: chiralcel OD, 4,6 mm de DI x 250 mm, 10 micrones. Fase móvil: 55% etanol con 1 mmol de trifluoroacetato de amonio y 45% de heptano con 1 mmol de trifluoroacetato de amonio) y las fracciones de eluyente deseadas se concentraron y liofilizaron para dar uno de los enantiómeros del

1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol (11 mg) en forma de un sólido blanco; tiempo de retención de HPLC quiral 10,96 minutos a 215 nm.

Ejemplo 28

1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ona



Paso 1. Al proceder de manera similar a la descripta en el Paso 2 del Ejemplo 24 pero sustituyendo por bromuro de etilmagnesio el bromuro de fenilmagnesio se preparó ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(1-hidroxi-propil)-indol-1-carboxílico [73%, intermediario (14)] en forma de un sólido blanco.

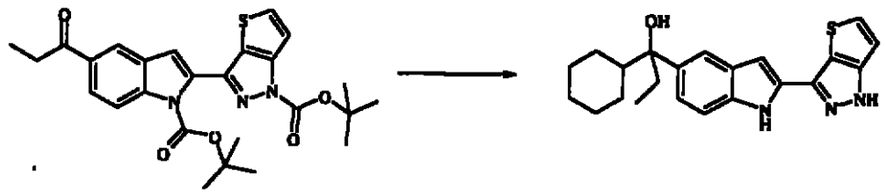
Paso 2. Al proceder de manera similar a la descripta en el Paso 1 del Ejemplo 25 pero sustituyendo por ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(1-hidroxi-propil)-indol-1-carboxílico [intermediario (14)] el ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(hidroxi-fenil-metil)-indol-1-carboxílico [intermediario (12)] se preparó ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-propionil-indol-1-carboxílico [73%, intermediario (15)] en forma de un sólido blanco.

Paso 3. Al proceder de manera similar a la descripta en el Paso 2 del Ejemplo 25 pero sustituyendo por ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-propionil-indol-1-carboxílico [intermediario (15)] el ter-butil éster del ácido 5-benzoil-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [intermediario (13)], se preparó 1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-

ona [94%, Ejemplo 28] se aisló en forma de sólido blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,34 (1H, s), 11,98 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,77 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 5,2 Hz), 6,79 (1H, s), 3,07 (2H, q, -C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 1,13 (3H, t, -CH$_3$); LC/MS: 296 (M + H).

Ejemplo 29

1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol



(15) Ejemplo 29

Una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-propionil-indol-1-carboxílico [400 mg, 0,807 mmol, intermediario (15)] en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se enfrió a –78°C en nitrógeno. A esto se agregó bromuro de ciclohexil magnesio (2M en tetrahidrofurano, 1 ml). Después de agitar durante 20 minutos, el baño de enfriamiento se eliminó y la temperatura de reacción se llevó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se desactivó con la adición de cloruro de amonio saturado (6 ml) seguido de agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (40 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron en un cartucho de 5g de sílica gel y el cartucho se lavó con acetato de etilo(20 ml). El filtrado se eliminó al vacío para dar alcohol (520 mg) en forma de una espuma color naranja.

La espuma color naranja (520 mg, 0,862 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se trató con KOH 1M (acuoso, 15 ml) y se calentó en un baño de aceite a 70°C durante toda la noche. El solvente se eliminó, se agregó agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 3N. El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo (20 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía (cartucho de 10g de sílica gel, 50% de acetato de etilo /heptano) dio <u>1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol</u> (150 mg, 46%, Ejemplo 29) en forma de un sólido color crema; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,21 (1H, s), 11,41 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,53 (1H), 7,29 (1H),

7,20 (1H), 7,11 (1H), 6,59 (1H), 4,21 (1H, OH), 1,91 (3H, br m), 1,78 (1H, br d), 1,68 (3H, br t), 1,39 (1H, br d), 1,25 –0,87 (5H, m), 0,63 (3H, t); LC/MS: 380 (M+H).

Ejemplo 30

1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol, enantiómero 1

La mezcla racémica del 1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol (145 mg, Ejemplo 29) se purificó por HPLC quiral (Columna: chiralcel OJ. Fase móvil: 40% de heptano/60% de etanol/0,05% de DEA) y las fracciones de eluyente deseadas se concentraron y se liofilizaron para dar el alcohol quiral 1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol, enantiómero 1 [51 mg, Ejemplo 30] en forma de un sólido blanco; tiempo de retención de HPLC quiral 12,57 minutos a 215 nm; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,22 (1H, s), 11,39 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5 Hz), 7,53 (1H, s), 7,32 (1H, J = 8,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,11 (1H, dd), 6,60 (1H, s), 4,21 (1H, s, OH), 1,87 (3H, br m), 1,71 (1H, br d), 1,59 (3H, br t), 1,18 (1H, br d), 1,18 – 0,87 (5H, m), 0,63 (3H, t); LC/MS: 380 (M+H).

Ejemplo 31

1-piridin-2-il-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol



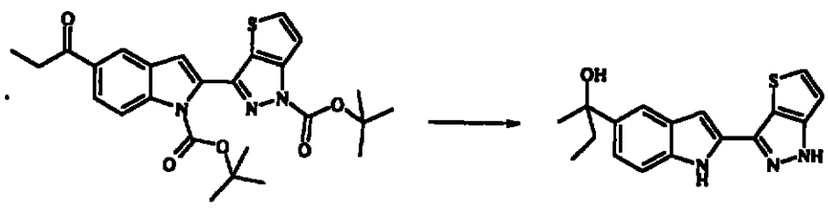
Ejemplo 28 Ejemplo 31

A una solución de 2-bromopiridina (224 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se agregó n-BuLi (1,6 M en hexano, 0,95 ml, 1,52 mmol) a –78°C en nitrógeno. Después de agitar durante 20 minutos, a esto se agregó una solución de 1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il)-propan-1-ona (140 mg, 0,473 mmol, Ejemplo 28) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) gota a gota. Después de 30 minutos, el baño de enfriamiento se eliminó y continuó la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (4 ml) seguido de agua (4 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (120 ml). La fase de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía (cartucho de 10g de sílica gel, gradiente de 30–60% de acetato de etilo en heptano) dio el producto. Luego se disolvió con una cantidad mínima de metanol y se trituró con agua para dar 1-piridin-2-il-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol (171 mg, 31%,

Ejemplo 31) en forma de sólido color beige; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,195 (1H, s), 11,417 (1H, s), 8,472 (1H, d), 7,742 – 7,661 (4H, m) 7,259 –7,166 (4H, m), 6,59 (1H, s), 5,697 (1H, s, OH), 2,361 (2H, m), 0,785 (3H, t); LC/MS: 375 (M+H).

Ejemplo 32

2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol

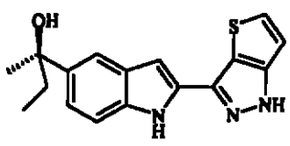


(15) Ejemplo 32

Una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-propionil-indol-1-carboxílico [450 mg, 0,908 mmol, intermediario (15)] en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) que se enfrió a –78°C se agregó a bromuro de metilmagnesio (1M en tetrahidrofurano, 3 ml) mediante jeringa en nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos el baño de enfriamiento se eliminó y se llevó la reacción a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a –78°C luego se agregó 5 ml adicionales de bromuro de metil magnesio. Después de 30 minutos, el baño de enfriamiento se retiró y la temperatura de reacción se llevó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se desactivó por agregado de cloruro de amonio saturado (6 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó agua (20 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (40 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía (cartucho de 35g de sílica gel, acetato de etilo/heptano 1:1) dio 2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol [148 mg, 52%, Ejemplo 32] en forma de un sólido blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,204 (1H, s), 11,402 (1H, s), 7,743 (1H, d), 7,595 (1H, s), 7,333 – 7,192 (3H, m), 6,598 (1H, s), 4,658 (1H, s, OH), 1,728 (2H, q), 1,461 (3H, s), 0,702 (3H, t); LC/MS: 312 (M+H).

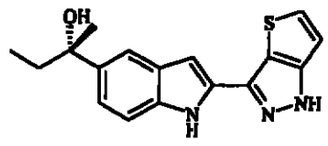
Ejemplo 33A & Ejemplo 33B

(R)-2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol y (S)-2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol



Ejemplo 33A

y

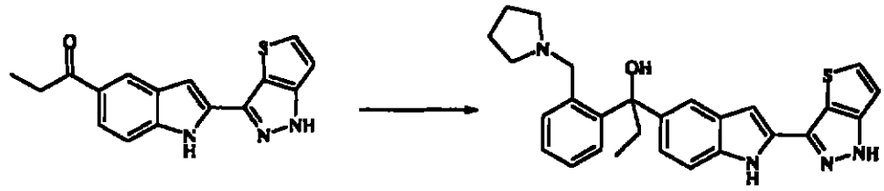


Ejemplo 33B

La mezcla racémica de 2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol [Ejemplo 32] se purificó por HPLC quiral (Columna: chiralcel OJ. Fase móvil: 40% de heptano/60% de etanol/0,05% de DEA) y las fracciones de eluyente deseadas se concentraron y liofilizaron para dar los isómeros (R)-2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol y (S)-2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol. Un isómero tiene un tiempo de retención en HPLC quiral de 11,52 minutos a 254 nm; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,21 (1H, s), 11,40 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,58 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, m), 6,59 (1H, s), 4,65 (1H, s), 1,73 (2H, q), 1,44 (3H, s), 0,70 (3H, t); LC/MS 312 (M+H)] y el otro isómero tiene un tiempo de retención en HPLC quiral de 14,35 min a 254 nm; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,23 (1H, s), 11,41 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, m), 6,61 (1H, s), 4,67 (1H, s), 1,77 (2H, q), 1,46 (3H, s), 0,72 (3H, t); LC/MS 312 (M+H)].

Ejemplo 34

1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol



Ejemplo 28

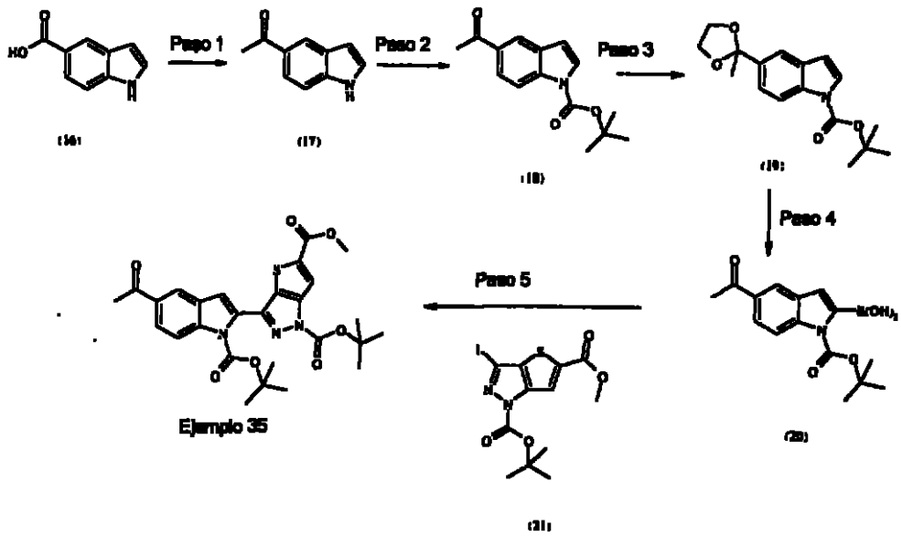
Ejemplo 34

A una solución enfriada (-40°C) de 1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il)-propan-1-ona (110 mg, 0,372 mmol, Ejemplo 28) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se agregó bromuro de (2-(1-pirrolidinilmetil)fenil)magnesio (0,25 M en tetrahidrofurano) en nitrógeno. Después de 1h, el baño de enfriamiento se retiró y la temperatura de reacción temperatura se llevó a temperatura ambiente. Una vez pasada toda la noche se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (2 ml). El precipitado resultante se disolvió con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (2 ml). Los

extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía (cartucho de 10g de sílica gel, acetato de etilo/heptano 1:1) dio 1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol (50mg, Ejemplo 34) en forma de polvo blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,22 (1H, s), 11,48 (1H, s), 8,73 (1H, s), 7,74 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,41 (1H, t), 7,39 –7,25 (4H, m), 6,93 (1H, d), 6,59 (1H, s), 2,68 (1H, d), 2,45 (2H), 2,25 (4H), 2,08 (1H), 1,74 (4H, m), 0,75 (3H, t); LC/MS: 457 (M+H).

Ejemplo 35

1-ter-butil éster 5-metil éster del ácido 3-(5-acetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-indol-2-il)-tieno[3,2-c]pirazol-1,5-dicarboxílico



Paso 1. A una solución de ácido indol-5-carboxílico [10g, 62,05 mmol, Intermediario (16)] en tetrahidrofurano anhidro (1000 ml) se agregó metil litio (1,6M en éter dietílico, 150 ml) gota a gota durante períodos de 60 minutos. El precipitado resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas.

La reacción se enfrió a 0°C y se desactivó mediante el agregado cuidadoso de agua (5 ml) hasta que se detuvo la ebullición. El solvente se eliminó al vacío y la mezcla lechosa se dividió entre diclorometano (500 ml) y agua (100 ml). La capa de diclorometano se lavó con ácido clorhídrico 1N (20 ml), $NaHCO_3$ saturado (20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en cartucho de sílica gel de 110 g (30 a 50% de gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar 1-(1H-indol-5-il)-etanona [5,0g, 50,6%, Intermediario (17)] en forma de aceite incoloro.

El aceite se solidificó al asentarse; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,846 (1H, br s), 8,356 (1H, s), 7,917 (1H, d), 7,449-7,297 (2H, m), 6,690 (1H), 2,713 (3H, s); LC/MS: 160 (M + H).

Paso 2. A una solución de 1-(1H-indol-5-il)-etanona [5g, 31,41 mmol, intermediario (17)] y 4-(dimetilamino)piridina (39,4 mg) en tetrahidrofurano (60 ml) se agregó di-ter-butil-dicarbonato (1M en tetrahidrofurano, 32 ml) gota a gota a 0°C durante 55 minutos. Se agitó 10 minutos luego se agregó agua (30 ml) y el producto se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en cartucho de sílica gel de 110g (gradiente de 15-20% de acetato de etilo en heptano) para dar ter-butil éster del ácido 5-acetil-indol-1-carboxílico [1,28g, 81%, intermediario (18)] en forma de aceite incoloro. El aceite se solidificó al asentarse; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,201 (2H), 7,966 (1H), 7,657 (1H), 6,661 (1H), 2,672 (3H), 1,701 (9H); LC/MS: 260 (M+H).

Paso 3. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 5-acetil-indol-1-carboxílico [4,85g, 18,70 mmol, intermediario (18)], etilenglicol (5,0 g), *p*-toluensulfonato de piridinilo (100 mg) en benceno (35 ml) se refluió bajo N_2 con un separador Dean-Stark durante 24 horas. A esta mezcla de reacción oscura resultante se agregó $NaHCO_3$ sólido (2,5 g). Después de agitar durante 15 minutos, se filtró bajo succión y se lavó tres veces con acetato de etilo (30 ml). El filtrado se lavó dos veces con agua (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El bruto se cromatografió en un cartucho de 10 g de sílica gel (heptano luego 10% de acetato de etilo en heptano) y dio el ter-butil éster del ácido 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-indol-1-carboxílico [intermediario (19)] en forma de aceite incoloro; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,128 (1H, d), 7,706 (1H, s), 7,625 (1H), 7,475 (1H, dd), 6,591 (1H, d), 4,106 (2H, m), 3,843 (2H, m), 1,742 (3H, s), 1,703 (9H, s); LC/MS: 304 (M + H).

Paso 4. A una solución de ter-butil éster del ácido 5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-indol-1-carboxílico [4,96 g, 16,35 mmol, intermediario (19)] en tetrahidrofurano anhidro (20ml) se agregó borato de triisopropilo (4,61g, 24,51 mmol) y se enfrió a 0°C bajo N_2. A esto se agregó LDA (1,8 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 14 ml) gota a gota a 0°C durante períodos de 40 minutos. Después de otros 35 minutos, la reacción se desactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 2N acuoso a 0°C. El sólido blanco precipitado se acidificó lentamente con ácido clorhídrico 3N hasta pH = 3. la mezcla se convirtió en una solución que se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El sólido bruto se trituró con acetonitrilo y agua hasta obtener ter-butil éster

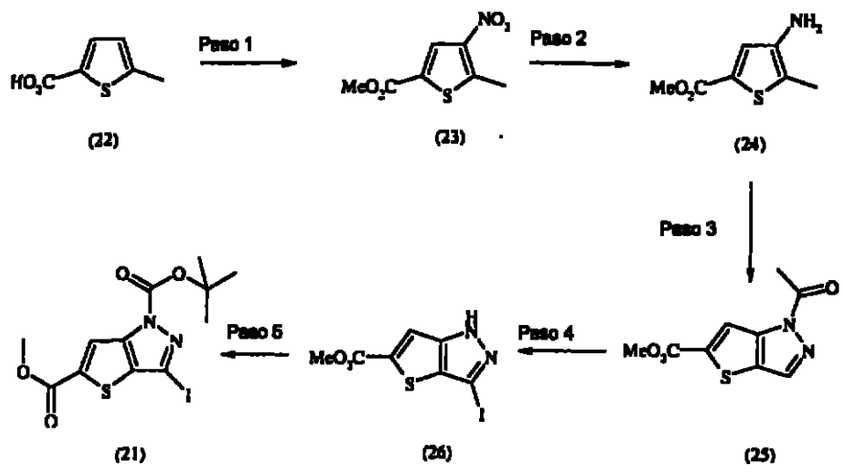
del ácido 5-acetil-2-metil-indol-1-carboxílico (4,76g, 96%, Intermediario (20)] en forma de sólido color amarillo claro; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,30 (2,67, 3H), 8,18 (1H, d), 7,90 (1H, d), 6,78 (1H, s), 2,61 (3H, s), 1,62 (9H, s); LC/MS: ESI$^+$ 304 (M + H)

Alternativamente, el bruto puede purificarse por cromatografía en sílica gel por elución con acetato de etilo en heptano.

Paso 5. En un vial de proceso Smith (capacidad 10 – 20 ml) se colocó ter-butil éster del ácido 5-acetil-2-metil-indol-1-carboxílico (436 mg, 1,44 mmol, Intermediario (20)], 1-ter-butil éster 5-metil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1,5-dicarboxílico [392 mg, 0,960 mmol, Intermediario (21)], [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio con aducto de diclorometano (78 mg, 0,0955 mmol), carbonato de cesio (938 mg, 2,88 mmol) y una mezcla de 1,4-dioxano/agua (10:2 ml). El tubo de reacción se llenó con N_2 y se selló utilizando un dispositivo para tapar. La mezcla de reacción se calentó a 90°C por microondas (optimizador de química Personal) durante 10 minutos. Se pipeteó agua para eliminarla y se agregó sulfato de sodio sólido. La fase orgánica se cargó directamente en un cartucho de 10g de sílica gel y se cromatografió en un cartucho de sílica gel de 35g (gradiente de 20–30% de acetato de etilo en heptano) para dar 1-ter-butil éster 5-metil éster del ácido 3-(5-acetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-indol-2-il)-tieno[3,2-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (230 mg, Ejemplo 35) en forma de sólido blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 8,388 (1H, s), 8,199 (1H), 8,055 (1H), 7,901 (1H, s), 7,339 (1H, s), 3,914 (3H, s), 2,662 (3H, s), 1,671 (9H, s), 1,365 (9H, s); LC/MS: 540 (M+H).

Intermediario (21)

El 1-ter-butil éster 5-metil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1,5-dicarboxílico utilizado en el Paso 5 del Ejemplo 35 se preparó de la siguiente forma:



Paso 1. El ácido 5-metil-4-nitro-tiofen-2-carboxílico se preparó de acuerdo con Snider y otros (H. R. Snider y L. A. Carpino, J. F. Zack, Jr., J. F. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 79, 2556-2559) a partir del ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico comercial y se esterificó de acuerdo con procesos conocidos (P. Cogolli, F. Maiolo, L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli, *J.Chem. Soc., Perkin I*, 1980, 1331-1335; V.M. Colburn, B. Iddon, H. Shuschitzky, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1977, 2436-2441) para obtener el metil éster del ácido 5-metil-4-nitro-tiofen-2-carboxílico [intermediario (23)].

Paso 2. Se disolvió metil éster del ácido 5-metil-4-nitro-tiofen-2-carboxílico [15,09 g., 75,0 mM, intermediario (23)] en acetato de etilo (200 ml) al cual se agregó paladio 10% sobre carbón (1,03 g) y la mezcla se agitó bajo 50 psi de hidrógeno. El catalizador se eliminó por filtración y el solvente se eliminó dando el metil éster del ácido 4-amino-5-metil-tiofen-2-carboxílico [12,82 g., 99,8%, intermediario (24)] en forma de un sólido amarillo; MS 171,9 (100%, M + 1).

Paso 3. Una mezcla agitada magnéticamente de acetato de potasio (4,52 g, 46,1 mM) en tolueno (100 ml) que contiene metil éster del ácido 4-amino-5-metil-tiofen-2-carboxílico [12,8 g, 74,7 mM, intermediario (24)] se entibió para disolver la amina. Se agregó a esta mezcla anhídrido acético (13,8 ml, 124,9 mM) y se calentó en un baño de aceite. Se agregó nitrito de isoamilo (9,73 ml, 72,4 mM) durante 30 minutos. El calentamiento a 93°C continuó durante toda la noche. La mezcla enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró y el filtrado se concentró hasta un sólido negro el cual se purificó por cromatografía, eluyendo con heptano-25% de acetato de etilo, heptano-35% de acetato de etilo, heptano-40% de acetato de etilo, heptano-50% de acetato de etilo, heptano-60% de acetato de etilo. Las fracciones que contenían el

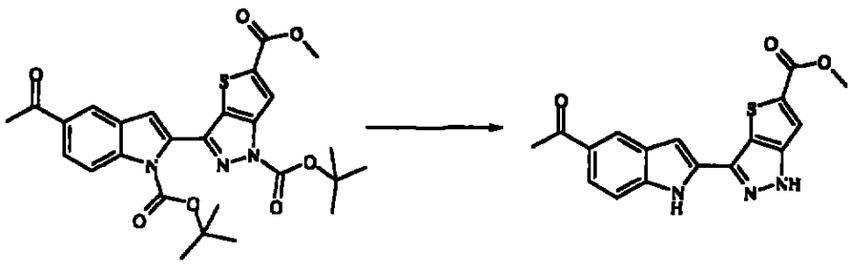
producto bruto se combinaron y se concentraron para dar metil éster del ácido 1-acetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [9,74 g, 49,3%, Intermediario (25)].

Paso 4. A una suspensión de metil éster del ácido 1-acetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [1,3 g, 5,79 mmol, Intermediario (25)] en metanol (30 ml) se agregó metóxido de sodio (25% en peso en metanol). La mezcla de solución resultante se agitó en un baño de aceite a 60°C durante 20 minutos. El baño de aceite se retiró y se agitó durante 5 minutos. A esto se agregó una solución de yodo (1,76g, 6,93 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción luego se calentó a 60°C durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío. El bruto se dividió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y la capa acuosa luego se extrajo con acetato de etilo dos veces (25 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para dar metil éster del ácido 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [1,58g, 89%, Intermediario (26)] en forma de sólido color amarillo claro; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,80 (1H, brs, NH), 7,947 (1H, s), 3,870 (3H, s).

Paso 5. A una mezcla de metil éster del ácido 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [1,5g, 4,87 mmol, Intermediario (26)] en tetrahidrofurano (120 ml) se agregó 4(dimetilamino)piridina (8 mg) y di-ter-butil-dicarbonato (1M en tetrahidrofurano, 5,3 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, el solvente se eliminó al vacío. El sólido se suspendió en una mezcla de acetato de etilo, heptano y metanol y se agitó durante un rato. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1,5-dicarboxílico acid 1-ter-butil éster 5-metil éster [1,72 g, 87%, Intermediario (21)] as en forma de sólido blancuzco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 6,880 (1H, s), 3,900 (3H, s), 1,633 (9H, s); LC/MS: 409 (M + H).

Ejemplo 36

metil éster del ácido 3-(5-acetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico

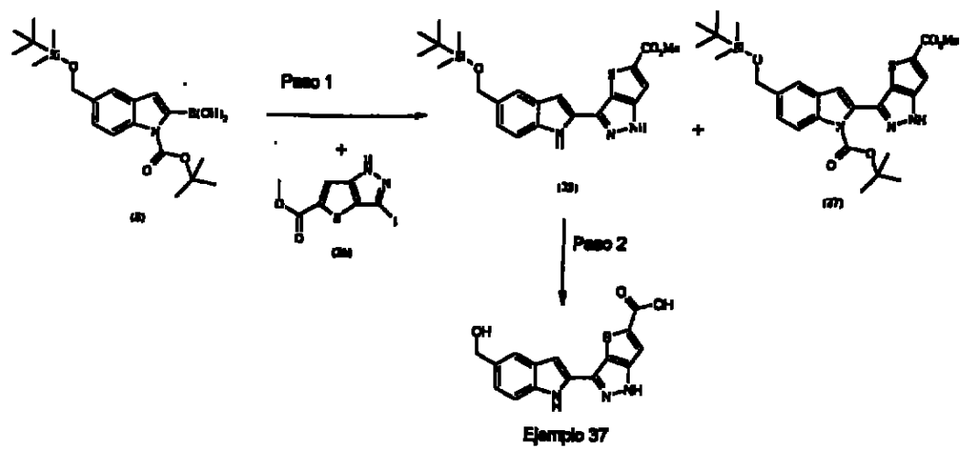


Ejemplo 35 Ejemplo 36

Una solución de 1-ter-butil éster 5-metil éster del ácido 3-(5-acetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-indol-2-il)-tieno[3,2-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (115 mg, 0,213 mmol, Ejemplo 35) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con ácido clorhídrico 2N (acuoso, 3 ml) y se calentó a 70°C durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con Na_2CO_3 (acuoso). La fase acuosa se extrajo tres veces con éter (10 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía en cartucho de 10 g de sílica gel (gradiente de 50 – 70% de acetato de etilo en heptano) dio 3-(5-acetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico acid metil éster (15 mg, Ejemplo 36) en forma de sólido blanco; ^1H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,82 (1H, s), 12,13 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,50 (1H, d), 6,90 (1H, s), 3,91 (3H, s), 2,61 (3H, s); LC/MS: 340 (M+H).

Ejemplo 37

Ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico



Ejemplo 37

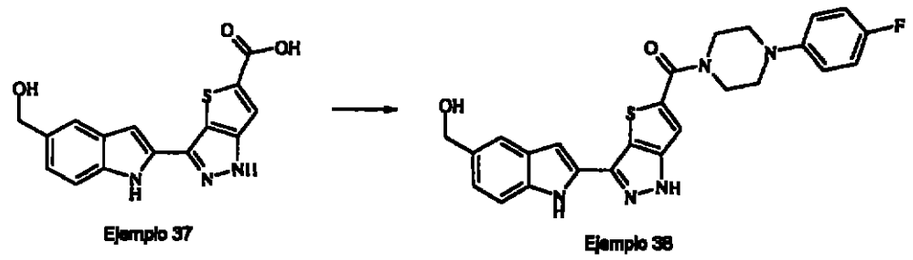
Paso 1. En dos viales de proceso Smith separados (capacidad 10-20 ml) se agregó metil éster del ácido 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [420 mg, 1,36 mmol, Intermediario (26)], ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-borónico 1-carboxílico [912 mg, 2,25 mmol, Intermediario (8), preparado según se describe en el Ejemplo 1-4 de Publicación de la solicitud de patente Internacional No. WO 02/32861], carbonato de potasio (2M, acuoso, 2,25 ml) tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (87 mg, 0,0752 mmol), y una mezcla de tolueno/etanol (9:3 ml). El tubo de reacción se llenó con N_2 y se selló utilizando un dispositivo de cubierta. La mezcla de reacción se calentó a 120°C utilizando microondas

(Optimizador químico Personal) durante 900 segundos Una vez finalizadas las reacciones, se combinaron en un matraz, se diluyeron con acetato de etilo (50 ml) y se lavaron dos veces con agua (10 ml), salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía en un cartucho de 35g de sílica gel (30 – 50% de gradiente de acetato de etilo en heptano) dio dos fracciones principales Las fracciones ascendentes de R_f más elevadas se combinaron y se evaporó el solvente al vacío para dar ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-(5-metoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [653 mg, Intermediario (27)] en forma de sólido color amarillo claro. LC/MS: 542 (M+H). Las fracciones ascendentes de R_f más bajas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto metil éster del ácido 3-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [253 mg, Intermediario (28)] en forma de sólido color amarillo claro; LC/MS: 442 (M + H).

Paso 2. A una solución de metil éster del ácido 3-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico (1,0 g, 2,26 mmol, Intermediario 28) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó hidróxido de sodio (500 mg) y agua (7 ml) y se calentó a 60°C en un baño de aceite durante 16 horas. A esto se agregó agua y se ajustó el pH a 4 con ácido clorhídrico 2N. El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía utilizando sílica gel (acetato de etilo, luego 10% de metanol en acetato de etilo) dio el aceite. El aceite se disolvió en metanol y se trituró con agua para dar el ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico (286 mg, 91%, Ejemplo 37) en forma de sólido color beige; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,572 (2H, br s), 11,570 (1H, s), 7,817 (1H), 7,509 (1H, s), 7,381 (1H, d), 7,104 (1H, d), 6,877 (1H, s), 5,004 (1H, OH), 4,550 (2H, CH_2OH); LC/MS: 313 (M + H).

Ejemplo 38

[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il]-metanona

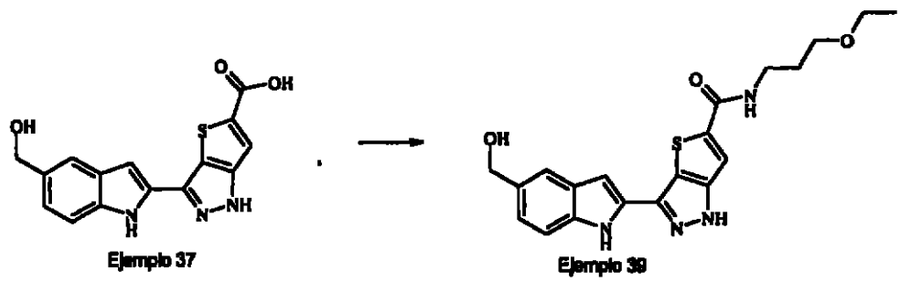


Ejemplo 37 Ejemplo 38

A una solución del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [124 mg, 0,396 mmol, Ejemplo (37)] en dimetilformamida (5 ml) se agregó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (91 mg, 0,474 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,399 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, a esto se agregó diisopropiletilamina (0,138 ml) y 1-(4-fluorofenil)piperazina (79 mg, 0,438 mmol). La mezcla de solución color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (3x10ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía en sílica gel (50% de acetato de etilo/heptano luego acetato de etilo) dio el sólido. El sólido se disolvió nuevamente en metanol y se trituró con agua para dar [4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il]-metanona [110 mg, 56%, Ejemplo (38)] en forma de sólido color crema, pf = 156-158°C; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,490 (1H, s), 11,59 (1H, s), 7,563 (2H), 7,356 (1H), 7,109 – 6,985 (5H, m), 6,648 (1H), 5,004 (1H, t, OH), 4,553 (2H, d, OCH_2), 3,856 (4H, br s), 3,206 (4H, br pico); LC/MS: 476 (M + H).

Ejemplo 39

(3-etoxi-propil)-amida del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico

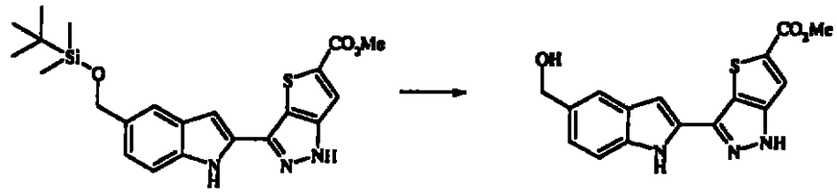


Una mezcla de ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [159 mg, 0,507 mmol, Ejemplo 37], 1-hidroxibenzotriazol (116 mg, 0,858 mmol), PS-carbodiimida (1,2 mmol/g, 845 mg) en diclorometano (8 ml) y dimetil formamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos antes de la adición de 3-etoxipropilamina (45mg, 0,436 mmol). Después de 4 h, se agregó PS-trisamina (4,03 mmol/g, 500 mg) y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó bajo succión con diclorometano (3x15 ml). El filtrado se evaporó al vacío. El bruto se purificó por cromatografía en un cartucho de 10 g de sílica gel (acetato de etilo, luego 1% de metanol en acetato de etilo) para dar un

semisólido espeso. Esto se disolvió nuevamente en metanol y se trituró con agua para dar (3-etoxi-propil)-amida del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [30 mg, Ejemplo 39] en forma de sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,490 (1H, s, NH), 11,56 (1H, NH, s), 8,70 (1H, t), 7,88 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,10 (1H, s), 6,66 (1H, s), 5,01 (1H, t, OH), 4,55 (2H, $HOCH_2$-), 3,44 (6H, m), 1,80 (2H), 1,12 (3H, t); LC/MS: 399 (M + H).

Ejemplo 40

metil éster del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico

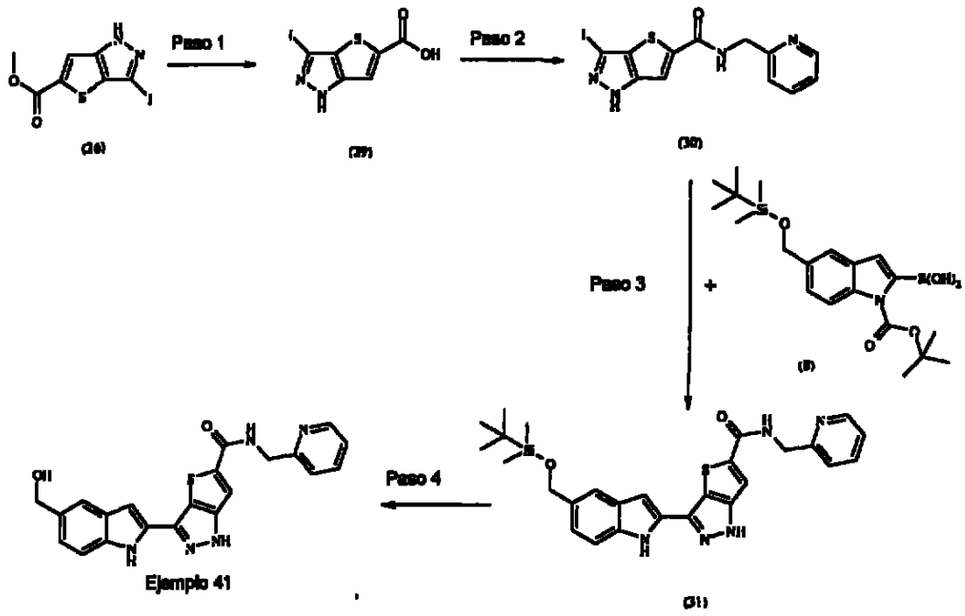


(28) Ejemplo 40

Una solución de metil éster del ácido 3-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [192 mg, 0,435 mmol, intermediario (28)] se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,52 ml) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en un cartucho de 10 g de sílica gel (50% de acetato de etilo en heptano luego acetato de etilo) para obtener el sólido. La recristalización a partir de acetato de etilo y heptano dio el metil éster del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [90 mg, 73%, Ejemplo 40] en forma de sólido color beige; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,66 (1H, s), 11,60 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,68 (1H, s), 5,75 (1H, br s, OH), 4,54 (2H, s, -CH_2OH), 3,90 (3H, s, -CO_2CH_3); LC/MS 328 (M+ + H).

Ejemplo 41

(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico



Paso 1. A una solución de metil éster del ácido 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [4,5g, 14,60 mmol, Intermediario (26)] en tetrahidrofurano (90 ml) se agregó hidróxido de potasio (2,83 g, 50,44 mmol) y agua (20 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el bruto se disolvió en agua (20 ml). La capa acuosa se acidificó utilizando ácido clorhídrico 2N hasta llegar a pH 5. El sólido blanco precipitado se recolectó y se enjuagó con agua. El filtrado se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Se combinaron los sólidos y se agitaron en heptano y se filtraron hasta obtener ácido 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [2,15g, 50%, Intermediario (29)] en forma de sólido blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,711 (1H, s), 7,832 (1H, s); LC/MS: 294 (M + H).

Paso 2. Una mezcla de ácido 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [1,05g, 3,57 mmol, Intermediario (29)], 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (821 mg, 4,28 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (482 mg, 3,57 mmol) en dimetilformamida (45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se agregó diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,46 mmol) seguido de una solución de 2-(aminometil)piridina (425 mg, 3,93 mmol) en dimetilformamida (2 ml). Después de agitar durante toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se

secó sobre sulfato de sodio. El residuo se cromatografió en un cartucho de sílica gel de 35g (acetato de etilo y 10% de metanol en acetato de etilo) para dar (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [1,08g, 79%, Intermediario (30)] en forma de sólido amarillo claro; LC/MS: 385 (M + H); ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,67 (1H, s), 9,35 (1H, t), 8,53 (1H), 8,01 (1H), 7,80 (1H), 7,36 (1H, d), 7,28 (1H), 4,58 (2H, d).

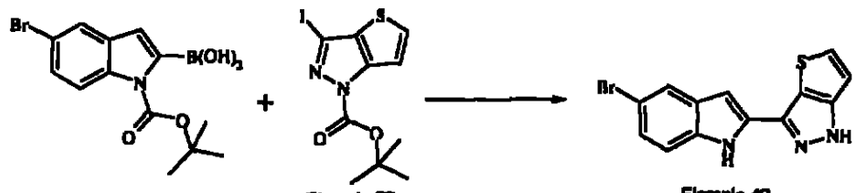
Paso 3. En un vial de proceso Smith (capacidad 10-20 ml) se agregó (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [255 mg, 0,664 mmol, Intermediario (30)], ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-borónico 1-carboxílico [404 mg, 0,997 mmol, Intermediario (8), preparado según se describe en el Ejemplo 1-4 de la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861], tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77mg, 0,0666 mmol), carbonato de potasio (2M acuosa, 1 ml) y tolueno/etanol (6:3 ml). El tubo de reacción se llenó con N_2 y se selló utilizando un dispositivo de cubierta. La mezcla de reacción resultante se calentó a 120°C utilizando un microondas (Optimizador químico Personal) durante 1020 s. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó dos veces con agua (10 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía utilizando cartucho de sílica gel de 10g (50 de acetato de etilo en heptano, acetato de etilo luego 10% de metanol en acetato de etilo) dio (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [397 mg, Intermediario (31)] en forma de aceite color amarillo.

Paso 4. A una solución de (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-[5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [258 mg, 0,498 mmol, Intermediario (31)] en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo (30 ml). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía en cartucho de 10 g de sílica gel (9:1 acetato de etilo in cloruro de metileno luego 8:1:1 acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol) dio la (piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico [85 mg, 43%, Ejemplo 41] en forma de un sólido blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,51 (1H, s, NH), 11,545 (1H, s, NH), 9,358 (1H, C(O)NH, t, J = 5,7 Hz), 8,533 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,990 (1H, s), 7,808 (1H, m), 7,503 (1H, s), 7,387 –

7,266 (3H, m), 7,097 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,663 (1H, s), 5,021 (1H, OH, t, J = 5,7 Hz), 4,612 (2H, d, J = 6 Hz), 4,551 (2H, d, J = 5,7 Hz); LC/MS: 404 (M + H).

Ejemplo 42

5-bromo-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol

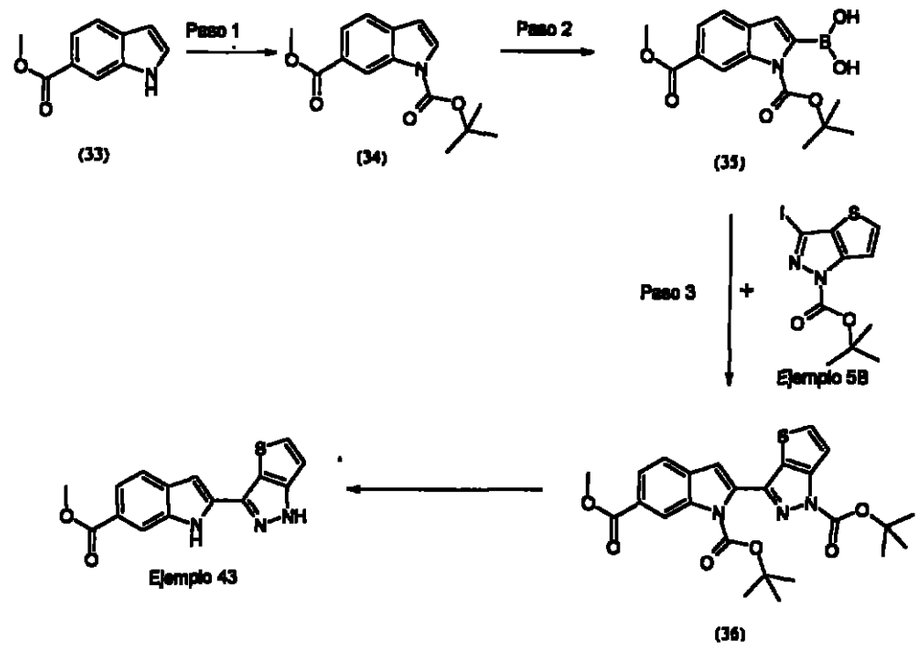


(32) Ejemplo 68 Ejemplo 42

En un vial de proceso Smith (capacidad 10–20 ml) se colocó ter-butil éster del ácido 5-bromo-2-metil-indol-1-carboxílico [290 mg, 1,11 mmol, Intermediario (32) preparado según se describió en J.Org.Chem 2002, 67, 7551], ter-butil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [250 mg, 0,714 mmol, Ejemplo 5B anterior], [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio con aducto de diclorometano (58 mg, 0,0710 mmol), carbonato de cesio (698 mg, 2,14 mmol) y una mezcla de 1,4-dioxano/agua (13:2 ml). El tubo de reacción se llenó con nitrógeno y se selló utilizando un dispositivo de cubierta. La mezcla de reacción se calentó a 90°C por microondas (Optimizador químico Personal) durante 20 minutos a elevada absorción. El contenido se transfirió a ampolla de decantación utilizando acetato de etilo (60 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (20 ml), salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó utilizando un cartucho de sílica gel de 35g (5 a 15% de gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar el producto (280 mg, 49%) en forma de sólido color beige. El sólido (90 mg, 0,174 mmol) se colocó en un tubo Smith (capacidad 10 – 20 ml). A esto se agregó carbonato de potasio (90 mg) y tetrahidrofurano /metanol/H_2O (10:5:3 ml). El tubo de reacción se selló utilizando un dispositivo de cubierta y se calentó a 70°C durante 10 minutos a absorción normal. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó utilizando un cartucho de sílica gel de 10g (50% de acetato de etilo en heptano) para dar 5-bromo-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol [44 mg, 80%, Ejemplo 42] en forma de sólido color amarillo claro; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,33 (1H, s), 11,80 (1H, s), 7,76 (2H), 7,38 (1H), 7,21 (2H), 6,64 (1H, s); LC/MS: 317 (M + H).

Ejemplo 43

metil éster del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico



Paso 1. A una solución de metil éster del ácido 1H-indol-6-carboxílico [26,65g, 146 mmol, intermediario (33)] y 4-(dimetilamino)piridina (230 mg) en tetrahidrofurano anhidro (490 ml) se agregó di-ter-butil-dicarbonato (1M en tetrahidrofurano, 150 ml) gota a gota durante períodos de 40 minutos. Se agitó a temperatura ambiente durante 100 minutos. El solvente se eliminó al vacío y la mezcla se disolvió nuevamente en acetato de etilo (400 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (20 ml), ácido clorhídrico 0,5 N (20 ml), 10% de $NaHCO_3$ (20 ml), agua (20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio luego se filtró en un cartucho de sílica gel de 5g. El filtrado se redujo al vacío hasta formar un sólido. El sólido es recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y heptano para dar 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico en forma de un sólido blanco (18,53g). El paso de recristalización se repitió para dar un segundo cultivo de 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico en forma de un sólido blanco (18,3g). Se obtuvo un tercer cultivo (5,17g) de 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico acid a partir de aguas madres por cromatografía en sílica gel; rendimiento total de 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico [40g, 100%, intermediario (34)]; ^{1}H RMN ($cdcl_3$) δ 8,886 (1H, s), 7,937 (1H, d), 7,764 (1H), 7,621 (1H, d), 6,636 (1H), 3,972 (3H, s), 1,734 (9H, s); LC/MS: 276 (M+H).

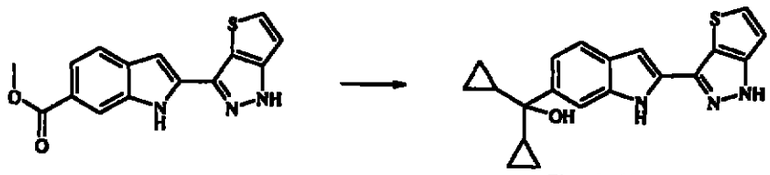
Paso 2. Una solución de 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico [13,32 g, 48,38 mmol, Intermediario (34)] y borato de triisopropilo (13,65g, 72,58 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) se enfrió a 0°C en nitrógeno. A esto se agregó LDA (1,8 M en heptano/ tetrahidrofurano /etilbenceno, 35 ml) gota a gota durante períodos de 40 minutos. Se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La reacción se desactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 3N hasta pH ~ 4 sobre papel de pH. Después de agitar a 0°C durante 5minutos, la mezcla se separó entre acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó en un cartucho de sílica gel de 300 g (30 a 50% de gradiente de acetato de etilo en heptano luego 100% de acetato de etilo). Las fracciones que contenían una mancha con R_f más elevada se combinan y se elimina el solvente al vacío para dar un sólido blancuzco (2,32 g). La ^{1}HRMN y M/S lo confirmaron como material de partida recuperado, 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico. Las fracciones que contenían una mancha con R_f más baja se combinaron y se eliminó el solvente al vacío. El sólido residual (14,2g) se trituró con acetonitrilo y agua para dar ácido 6-metoxicarbonil-1-ter-butoxicarbonil-indol-2-borónico [11,8g, 76,5%, Intermediario (35)] en forma de sólido color beige; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: □ 8,764 (1H, s), 8,311 (2H, s, $B(OH)_2$), 7,795 (1H, d), 7,675 (1H, d), 6,713 (1H, s), 3,876 (3H, s), 1,621 (9H, s).

Paso 3. Una mezcla de ácido 6-metoxicarbonil-1-ter-butoxicarbonil-indol-2-borónico (3,24 g, 10,15 mmol Intermediario (35)], ter-butil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [2,37g, 6,77 mmol, Ejemplo 5B anterior], [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio con aducto de diclorometano (552 mg, 0,676 mmol), carbonato de cesio (6,61g, 20,29 mmol) y una mezcla de 1,4-dioxano/agua (40:10 ml). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 82°C durante 3 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (300 ml). La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua (20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto de reacción bruto se purificó en un cartucho de sílica gel de 110 g (3% de una mezcla de acetato de etilo en cloruro de metileno y 97% de heptano) para dar 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico [1,68g, 50%, Intermediario (36)] en forma de espuma blanca ;^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 8,975 (1H, s), 8,017 (1H), 7,669 (1H), 7,583 (1H), 7,379 (1H), 7,048 (1H, s), 3,986 (3H, s), 1,736 (9H, s), 1,440 (9H, s); LC/MS: 498

(M + H). Además se aisló una mezcla de 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico o 6-metil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico, y 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico acid (340 mg). Se disolvió 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(1-Ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico [intermediario (36)] en metanol/tetrahidrofurano/agua (20 ml, 10:5:3) y se trató con carbonato de potasio (300 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó en un cartucho de sílica gel de 35 g (50% de acetato de etilo en heptano luego acetato de etilo) para dar metil éster del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico [136 mg, Ejemplo 43] en forma de polvo blanco; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,434 (1H, s), 12,044 (1H, s), 8,093 (1H, s), 7,789-7,631 (3H, m), 7,231 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,752 (1H, s), 3,855 (3H, s); LC/MS: 298 (M + H).

Ejemplo 44

Diciclopropil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanol



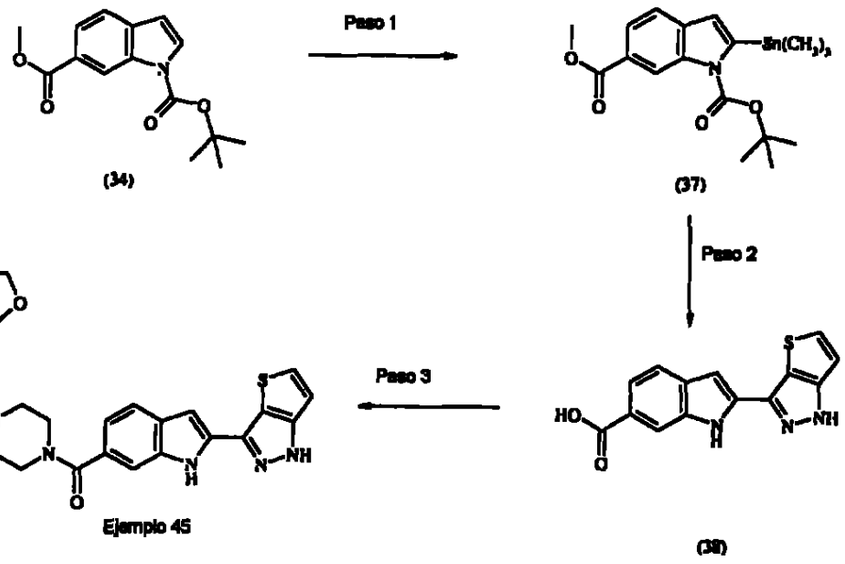
Ejemplo 43 Ejemplo 44

A una mezcla de metil éster del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico (180 mg, 0,605 mmol, Ejemplo 43) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) se agregó bromuro de ciclopropilmagnesio (6,0 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano) a 0°C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A esto se agregó bromuro de ciclopropilmagnesio adicional (6 ml, 0,5 M en tetrahidrofurano) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción no se completó (TLC) y se agregó bromuro de ciclopropilmagnesio (6,0 ml). La mezcla de reacción solubilizada luego se agitó durante toda la noche. La reacción se desactivó a 0°C mediante la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla de reacción se separó entre éter dietílico y agua. La capa de éter dietílico se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto bruto se cromatografió en

un cartucho de 10 g de sílica gel (30 – 50% de gradiente de acetato de etilo en heptano) para dar el producto (120 mg). El producto se recristalizó de la siguiente manera: En un tubo Smith, una mezcla del sólido (120 mg) y acetato de etilo (2 ml) se calentó a 70°C utilizando microondas (Optimizador químico Personal) durante 240 segundos a absorción total. Al cabo del enfriamiento diciclopropil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanol se cristalizó en forma de un sólido blanco. Pf 110–112°C; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,189 (1H, s), 11,440 (1H, s), 7,747 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,631 (1H, s), 7,467 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,249 (2H, m), 6,579 (1H, s), 4,304 (1H, s), 1,225 (2H), 0,581 (2H, m), 0,387 (4H, m), 0,195 (2H, m); LC/MS: 350 (M + H).

Ejemplo 45

(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona



Paso 1. Una solución de litio diisopropilamida (1,8M, 50,5 ml, 90,9mmol, 2,5eq) se agregó a una solución de 1-ter-butil éster-6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico, [10g, 38,4mmol, intermediario (34)] en tetrahidrofurano (160ml) a –78°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a –78°C antes de agregarse una solución de cloruro de trimetilestaño en tetrahidrofurano (1M, 145,5ml, 4eq). La solución resultante se entibió hasta 0°C durante 15 minutos y se separó dos veces entre acetato de etilo (150ml) y solución de cloruro de amonio semi-saturado (200ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo

se purificó mediante cromatografía flash de columna (10% de acetato de etilo en heptano) para dar el trimetil(1-ter-butil éster-6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico)estaño [8,7 g, intermediario (37)] LC/MS: 440 (M+H); TR = 2,5 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 8,8 (1H, t), 7,8 (1H, d), 6,8 (1H, t), 3,9 (3H, s), 1,7 (9H, s).

Paso 2. Una solución de trimetil(1-ter-butil éster-6-metil éster del ácido indol-1,6-dicarboxílico)estaño [7,5g, 17,1mmol, 2eq, intermediario (37)] en dioxano (30ml) se agregó en dos partes iguales durante 2 horas a una solución de ter-butil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [3g, 8,6mmol, 1eq, Ejemplo 5B anterior], yoduro de cobre (171mg, 0,43mmol, 0,1eq) y tetrakis(trifenil-fosfina) paladio (497mg, 0,43mmol, 0,05eq) en dioxano. La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 24 horas. Luego la solución se enfrió a temperatura ambiente y se separó tres veces entre acetato de etilo (150ml) y una mezcla 3:1 de solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera (300ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía de columna flash (20% de acetato de etilo en heptano) y una solución del producto bruto (5,45g, una mezcla de metil éster del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico, 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico, 6-metil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico, y 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (50ml, 1:1) se trató con hidróxido de potasio (1,1g, 19mmol, 2eq) a 60°C. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. A la solución se agregó ácido clorhídrico 1N para llevar el pH a alrededor 6. El sólido se filtró, se lavó con agua, heptano y se secó para dar ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico [3,18g, intermediario (38)] el cual se utilizó sin purificación posterior. LC/MS: 282 (M-H, modo negativo).

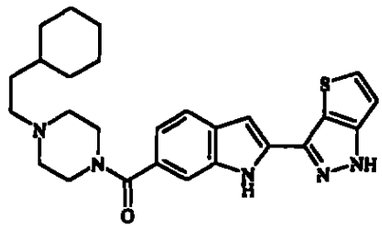
Paso 3. La mezcla de ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico [100mg, 1,5eq, intermediario (38)], PS-DCC (2eq) y HOBT (1,7eq) en DCM (5ml) se agitó durante 15 minutos, luego se agregó 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó PS-trisamina (4eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La resina se filtró, se lavó con DCM y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (20% de acetato de etilo en heptano) dando (4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-

indol-6-il]-metanona [Ejemplo 45]. LC/MS: 486 (M+H), TR = 2,35 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 11,8 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,6 (d, 1H), 7,4 (1H, s), 7,2 (1H, d), 7,0 (d, 1H), 6,8 (2H, m), 6,6 (2H,m).

Los siguientes ejemplos 46 a 51 se preparan mediante procedimientos similares a los del Ejemplo anterior.

Ejemplo 46

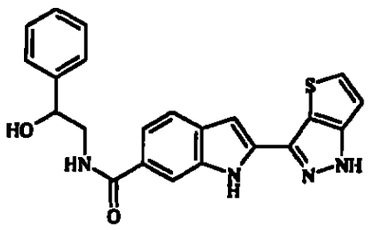
[4-(2-ciclohexil-etil)-piperazin-1-il]-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona



Este compuesto [LC/MS: 462 (M+H), TR = 8,7 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: 813,4 (1H, S), 11,8 (1H, S), 7,8 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,4 (1H, s), 7,2 (1H, d),7,0 (1H,d), 6,7 (1H, d), 2,8 (6H,m), 1,6 (4H, m), 0,9-1,3 (13H,m)] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 45, sustituyendo 1-(2-ciclohexil-etil)-piperazina en lugar de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina en el Paso 3.

Ejemplo 47

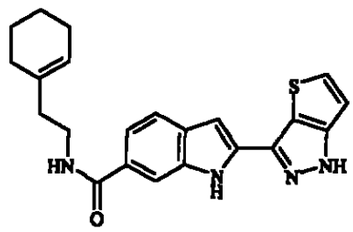
(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico



Este compuesto [LC/MS: 403 (M+H), TR = 2,72 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,4 (1H,s), 11,8 (1H, s), 8,4 (1H,t), 7,96 (1H,m), 7,89 (1H,m), 7,78 (1H, m), 7,2-7,6 (11H, m), 6,8 (1H,s), 5,6 (1H,d), 4,8 (1h, d), 3,6 (2H, m)] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 45, sustituyendo 2-amino-1-fenil-etanol en lugar de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina en el Paso 3.

Ejemplo 48

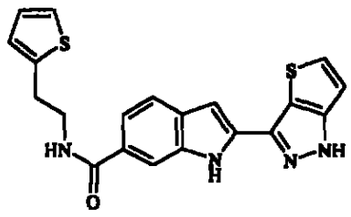
(2-ciclohex-1-enil-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico



Este compuesto [LC/MS: 391 (M+H); TR = 3,3 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,4 (1H,s), 11,8 (1H,s), 8,2 (1H, t), 7,9(1H, s), 7,7 (1H, d), 7,6 (1H,m), 7,4 (1H,m), 7,2 (1H, d), 6,6 (1H, d), 5,4 (1H, d), 2,2 (1H, m), 2,0(4H,m), 1,2-1,4(1H, m)] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 45, sustituyendo 2-ciclohex-1-enil-etilamina en lugar de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina en el Paso 3.

Ejemplo 49

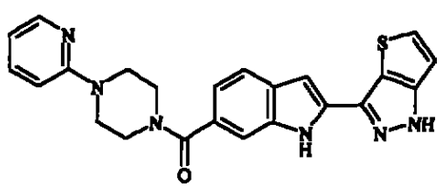
(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico



Este compuesto [LC/MS: 393 (M+H), TR = 2,98 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,4 (1H, d), 11,8 (1H, d), 8,6 (1H, t), 8,0 (1H, s), 7,8 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,4 (1H, m), 7,3 (1H, d), 7,2 (1H, m), 7,0 (1H, m), 6,8 (1H, s), 3,6 (2H, m), 3,0 (2H, m)] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 45, sustituyendo 2-tiofen-2-il-etilamina en lugar de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina en el Paso 3.

Ejemplo 50

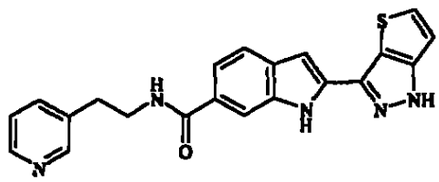
(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona



Este compuesto [LC/MS: 428 (M+H), TR = 1,99 minutos] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 45, sustituyendo 1-piridin-2-il-piperazina en lugar de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina en el Paso 3.

Ejemplo 51

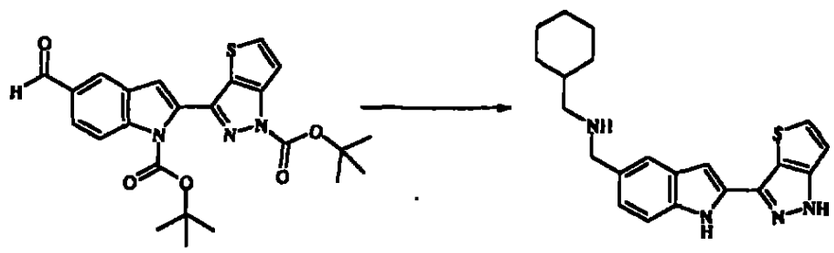
(2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico



Este compuesto [LC/MS: 387 (M+H), TR = 1,69 minutos] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 45, sustituyendo 2-piridin-3-il-etilamina en lugar de 1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina en el Paso 3.

Ejemplo 52

Ciclohexilmetil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-ilmetil]-amina



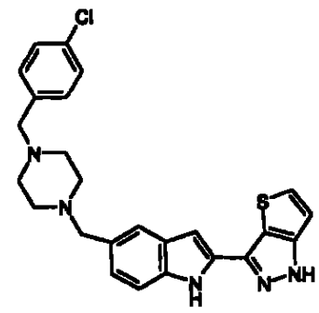
(11) Ejemplo 52

Una mezcla de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-formil-indol-1-carboxílico [200mg, 1eq, intermediario (11) preparado según se describió en el Paso 1 del Ejemplo 24], aminometilciclohexano (1,1eq), MP-cianoborohidruro (trietilamonio metilpoliestireno cianoborohidruro macroporoso, 1,5eq), y ácido acético (0,5ml) en dimetilformamida (10ml) a temperatura ambiente se agitó durante toda la noche. La resina se filtró y el filtrado se vertió en agua. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo; el extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de sílica gel columna (eluyendo con 20% de metanol en acetato de etilo) para dar una mezcla de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-indol-1-carboxílico [producto principal, LC/MS: 565 (M+H), TR = 3,5 minutos],

ter-butil éster del ácido 5-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico y ter-butil éster del ácido 3-(5-[(ciclohexilmetil-amino)-metil]-1H-indol-2-il)-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico. Esta mezcla se trató con ácido trifluoroacético en diclorometano (10ml, 1:1) a temperatura ambiente durante 2 horas y la mezcla de reacción se pasó a través de una columna SCX eluida con amoníaco 7N en metanol dando ciclohexilmetil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-ilmetil]-amina [Ejemplo 52]. LC/MS: 365 (M+H), TR = 2,5 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 11,4 (1H, s), 7,8 (d, 2H), 7,5 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,2 (1H, d), 7,0 (1H, d), 6,6 (1H, s), 3,8 (2H, s)2,2 (2H, d), 1,8-2,0 (4H, m), 1,0-1,2(4H, m), 0,8-1,0(3H, m).

Ejemplo 53

5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol

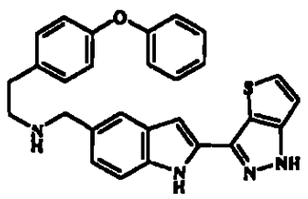


Ejemplo 53

Este compuesto [LC/MS : 462 (M+H); ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$)]: δ 13,2 (1H, s), 11,6 (1H, s), 7,8 (d, 1H), 7,45 (1H), 7,3-7,4 (6H, m), 7,2 (1H,m), 6,6 (1H, s), 3,5 (4H, m), 3,3-3,4 (6H,m), 3,3 (1H,m), 2,9(1H, m)] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 52, sustituyendo 1-(4-cloro-bencil)-piperazina en lugar de C-ciclohexil-metilamina en el Paso 1.

Ejemplo 54

[2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-ilmetil]-amina

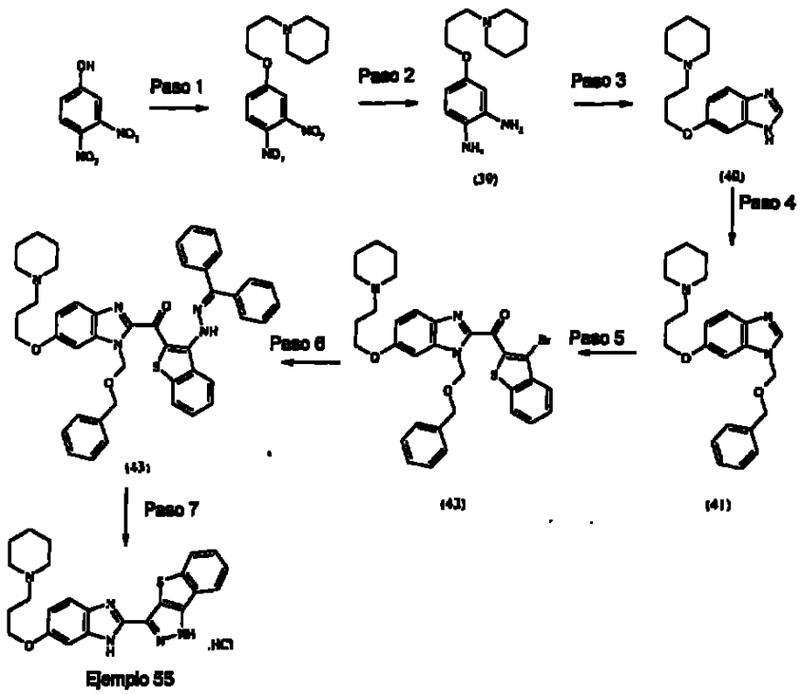


Ejemplo 54

Este compuesto [LC/MS: 465 (M+H); δ 13,2 (1H, S), 11,4 (1H, S), 7,8 (1H, d), 7,5(1H, s), 7,4 (3H, m), 7,3 (3H, m), 7,2 (2H, m), 6,8 (4H, m), 6,6 (1H, d), 3,8 (2H, s), 2,6-2,8 (4H, m)] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 52, sustituyendo 2-(4-fenoxi-fenil)-etilamina en lugar de aminometilciclohexano en el Paso 1.

Ejemplo 55

Hidrocloruro de 3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol



Ejemplo 55

Paso 1. A una solución agitada de 3,4-dinitrofenol (2g, 10,9mmol, 1eq) en dimetilformamida (40ml), se agregaron hidrocloruro de cloropropil piperidina (2,8g, 14,2mmol, 1,3eq) y carbonato de potasio (3,2g, 22,9mmol, 2,1eq). La mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se pasó a través de una columna SCX y se eluyó con amoníaco 7N en metanol, el eluyente se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en sílica gel (100g) para dar 1-[3-(3,4-dinitro-fenoxi)-propil]-piperidina [3,45 g] en forma de un aceite color amarillo.

Paso 2. Se disolvió 1-[3-(3,4-dinitro-fenoxi)-propil]-piperidina [3,2 g] en metanol (20ml) y paladio sobre carbono (1,12g, 10%) y se agregó ácido fórmico (2ml). La mezcla se

hidrogenó a 50 psi durante 3 horas y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar el producto 4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-benceno-1,2-diamina [2,45 g, Intermediario (39)] en forma de aceite oscuro. LC/MS: 250 (M+H).

Paso 3. Una mezcla de 4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-benceno-1,2-diamina [2,2g, Intermediario (39)] y ácido fórmico (20ml) a 100°C se agitó durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de una columna SCX. La columna se eluyó con amoníaco 7N en metanol para dar 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol [3,45 g, Intermediario (40)] en forma de un aceite oscuro; LC/MS: 260 (M+H).

Paso 4. A una solución agitada de 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol [2,6g, Intermediario (40)] en dimetilformamida (20ml), se agregó gota a gota hidruro de sodio en nitrógeno (0,44g, 60% dispersión en aceite) en dos porciones seguido de éter de bencil-clorometilo (1,89g) en dimetilformamida (5ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, luego se vertió en agua (150ml) y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo (50ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en sílica gel da 1-benciloximetil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol [5,7 g, Intermediario (41)]. LC/MS: 380 (M+H).

Paso 5. Se disolvió 1-benciloximetil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol [460mg, Intermediario (41)] en tetrahidrofurano (15ml, seco) en nitrógeno y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó n-butillitio (2ml, 1,3mmol, 2,4eq) y la solución se agitó durante 0,5 hora. Luego, la mezcla se entibió a temperatura ambiente, y se agregó una segunda porción de n-butillitio (1ml, 1,2eq) y se continuó con la agitación durante 0,5 hora. Luego se agregó metoxi-metil-amida de 3-bromo-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (401mg, 1,1eq) y la nueva solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se pasó a través de una columna SCX y el residuo se sometió a cromatografía para dar [1-benciloximetil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-(3-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-metanona [40mg, Intermediario (42)].

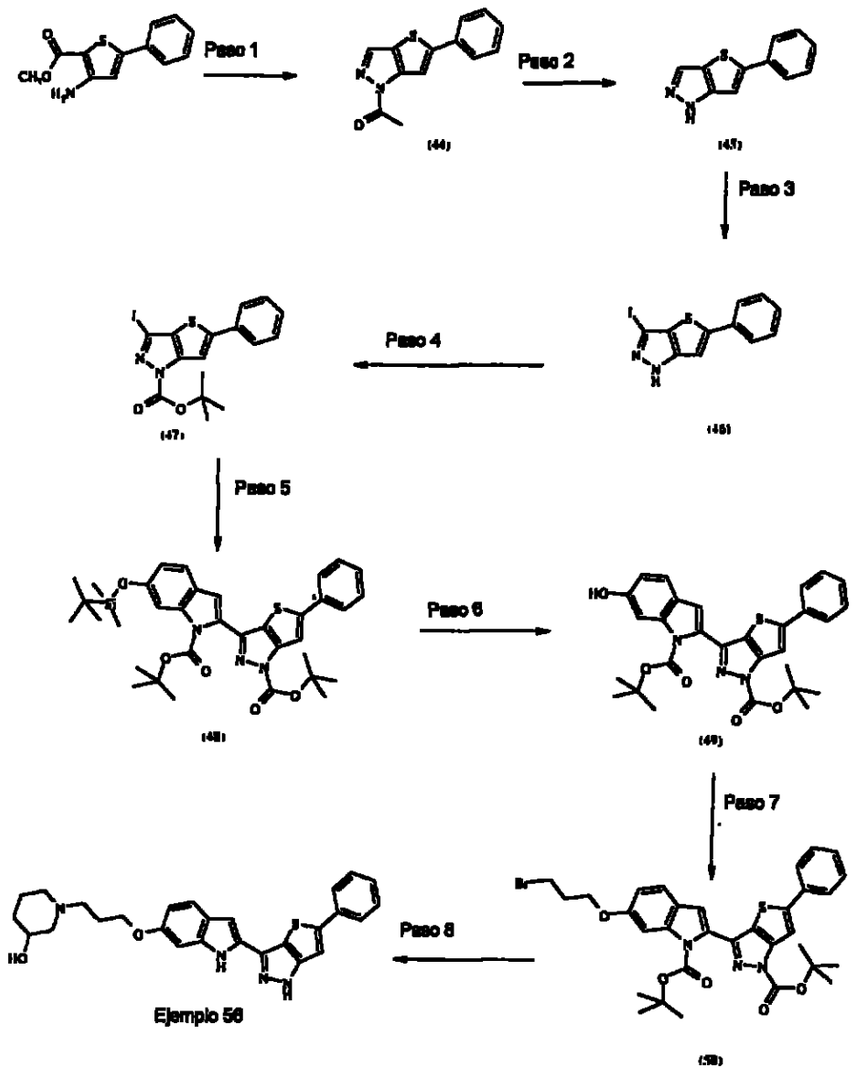
Paso 6. Una mezcla de [1-benciloximetil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-(3-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-metanona [40mg, Intermediario (42)], benzofenona hidrazona (18mg, 1,4eq), Pd(OAc) (0,9mg, 0,05eq)), DPPF(3,8mg, 0,1eq) y carbonato de cesio (33,7mg, 1,6eq) en 5ml de tolueno en nitrógeno se calentó a 90°C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se pasó a través de una columna SCX y eluyendo con amoníaco 7N en metanol para dar [3-(N'-

benzhidriliden-hidrazino)-benzo[b]tiofen-2-il]-[1-benciloximetil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona [200mg, intermediario (43)].

Paso 7. Una mezcla de [3-(N'-benzhidriliden-hidrazino)-benzo[b]tiofen-2-il]-[1-benciloximetil-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-metanona [200mg, intermediario (43)] y HBr concentrado (2ml) en etanol (4ml) se calentó a 90°C durante toda la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se pasó a través de una columna SCX. La elución con amoníaco 7N en metanol da 3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol (72,1mg). Este material se disolvió en HCl/1,4-dioxano (2ml, 4M) y metanol (0,05ml) y la mezcla se concentró y se secó para dar hidrocloruro de 3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol [85,1mg, Ejemplo 55]. LC/MS: 432 (M+H), T_R = 2,49 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$]: δ 9,6 (1H, s), 8,0 (1H, t), 7,4 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,2 (1H, m), 6,9 (1H, m), 6,8 (1H, m), 4,2 (2H, t), 3,6-3,7 (4H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,4 (1H, m), 3,2 (1H, m), 2,8 (2H, m), 2,2 (2H, m), 1,8 (1H, m), 1,4(1H, m).

Ejemplo 56

1-[3-[2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-piperidin-3-ol



Paso 1. Se preparó 1-(5-fenil-tieno[3,2-c]pirazol-1-il)-etanona [Intermediario (44), LC/MS: 243,1(M+H), TR = 3,45 minutos; ^{1}H RMN (300 Mhz, $CDCl_3$): δ 7,84 (s,1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 3H), 2,75 (s, 3H)] utilizando procedimientos similares a los descriptos anteriormente en la presente para el Intermediario (25) sustituyendo 2-fenil-5-metil-tiofeno en lugar del ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico en el Paso 1.

Paso 2. A una mezcla de 1-(5-fenil-tieno[3,2-c]pirazol-1-il)-etanona [3,82 g, 15,8 mmol, Intermediario (44)] y etanol (50 ml) se agregó ácido clorhídrico 6 N (50,0 ml, 300 mmol) en una porción y la mezcla resultante se calentó a 70°C. Después de 18 horas, la

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con carbonato de potasio acuoso 25%. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se maduró a 0°C durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó, se lavó tres veces con agua (50 ml), y luego se secó al vacío para dar 5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol [2,93 g, 92%, Intermediario (45)] en forma de un polvo color beige. LC/MS: 201,0 (M+H), TR = 3,15 minutos).

Paso 3. Se agregó KOH molido (1,09 g, 6,49 mmol) en una porción a una mezcla agitada de 5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol [1,30 g, 6,49 mmol, Intermediario (45)], yodo (2,47 g, 9,73 mmol), y dimetilformamida (15 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente y la reacción oscura se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregó 10% de $NaHSO_3$ acuoso (40 ml) con agitación. La lechada resultante se diluyó con agua (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El sólido se recolectó por filtración, se lavó tres veces con agua (20 ml) y luego se secó bajo alto vacío a 40°C para dar 3-yodo-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol [1,94 g 91%, Intermediario (46)] en forma de polvo color tostado. TLC R_f 0,52 (sílica, 70% de acetato de etilo/heptano); LC/MS: 326,94 (M+H), TR = 3,38 minutos; ^1H RMN [600 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,51 (br s 1H), 7,73 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 1 Hz).

Paso 4. Se agregó 4-dimetilaminopiridina (195 mg, 1,60 mmol) a una mezcla de 3-yodo-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol [2,60 g, 7,97 mmol, Intermediario (46)], dicarbonato de di-ter-butilo (2,78 g, 12,7 mmol), y diclorometano anhidro (30 ml) a temperatura ambiente con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (40 ml) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite color ámbar. El producto bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con diclorometano para dar ter-butil éster del ácido 3-yodo-5-fenil-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [2,56 g, 75%, Intermediario (47)] en forma de un sólido blancuzco. TLC R_f 0,41 (sílica, diclorometano); LC/MS: 449,0 (M+Na), TR = 4,23 minutos).

Paso 5. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-borónico 1-carboxílico [2,39 g, 6,11 mmol, Intermediario (8), preparado según se describe en el Ejemplo 1-4 de la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861], ter-butil éster del ácido 3-yodo-5-fenil-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [2,00 g, 4,69 mmol, Intermediario (47)], carbonato de cesio (6,11 g, 17,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) complejo con diclorometano

(1:1) (230 mg, 0,282 mmol), 1,4-dioxano (40 ml), y agua (10 ml) se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 90°C con agitación en nitrógeno. Después de 1,5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (125 ml), y se lavó dos veces con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo oscuro. El residuo se cromatografió en sílica, eluyendo con diclorometano para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [2,55 g, 84%, intermediario (48)] en forma de una espuma color tostado. TLC R_f 0,31 (sílica, diclorometano); LC/MS: 646,2 (M+H), TR = 3,05 minutos).

Paso 6. A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [2,44 g, 3,78 mmol, intermediario (48)] en tetrahidrofurano (25 ml) a 0°C se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (4,20 ml de una solución 1M en THF, 4,20 mmol) en una porción con agitación. Después de 40 minutos, la reacción se separó entre acetato de etilo (75 ml) y 10% de cloruro de amonio acuoso (50 ml) y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente se eliminó a presión reducida para dar una espuma color ámbar. El producto bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con 10% de acetato de etilo/diclorometano, para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [1,99 g, 99%, intermediario (49)] en forma de una espuma color tostado. TLC R_f 0,31 (sílica, 10% de acetato de etilo/diclorometano); LC/MS: 532,2 (M+H), TR = 4,31 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 9,73 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 1,71 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

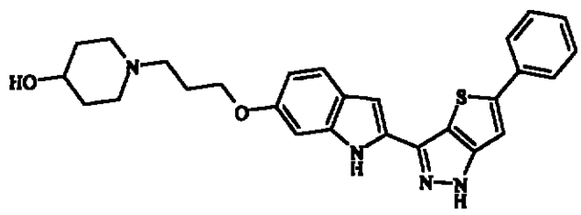
Paso 7. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [950 mg, 1,79 mmol, intermediario (49)], carbonato de cesio (1,75 g, 5,37 mmol), y 1,3-dibromopropano (6,0 ml) se calentó a 90°C en nitrógeno. Después de 1,5 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y los insolubles se lavaron dos veces con diclorometano (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite nuboso. El producto bruto se cromatografió en sílica, eluyendo primero con 80% diclorometano/heptano y luego 100% de diclorometano para dar ter-butil éster del ácido 6-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-

butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [760 mg, 65%, intermediario 50] en forma de una espuma blanca. TLC R_f 0,37 (sílica, diclorometano); LC/MS: 674 (M+Na), TR = 2,60 minutos.

Paso 8. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 6-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [300 mg, 0,460 mmol, intermediario (50)], 3-hidroxipiperidina (73,0 mg, 0,722 mmol), carbonato de potasio (191 mg, 1,38 mmol), yoduro de potasio (39,0 mg, 0,235 mmol), y acetonitrilo anhidro (5 ml) se calentó a 70°C con agitación a 200 rpm. Después de 20 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, los insolubles se lavaron con diclorometano/metanol (5:1), y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo oscuro. El residuo se cromatografió en sílica, eluyendo con 20% de metanol/diclorometano (20 ml) seguido de amoníaco 1 M en metanol/ diclorometano 1:9 (30 ml), para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-[3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-propoxi]-indol-1-carboxílico (329 mg) en forma de una espuma color verde suave. LC/MS: 673,3 (M+H), 74% pureza UV). A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-[3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-propoxi]-indol-1-carboxílico (326 mg), anisol (1,0 ml), y diclorometano (1,0 ml) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la solución ámbar resultante se calentó a 45°C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a una columna Varian Mega Bond Elut SCX (5g) que se acondicionó con metanol. El producto se lavó con metanol (30 ml) y eluyó con una solución 1 M de amoníaco en metanol. Las fracciones con el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido color blanco. La trituración del sólido con metanol/éter (1:4) dio 1-[3-[2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-piperidin-3-ol [163 mg, 75%, Ejemplo 56] en forma de un polvo blancuzco. TLC R_f 0,55 (sílica, 20% de NH_3 1 M en metanol/80% de diclorometano); pf: 213-216°C; LC/MS: 473,2 (M+H), TR = 2,67 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,31 (br s 1H), 11,39 (br s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51-7,36 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 2, 8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,85 (dm, *J* = 11 Hz, 1H), 2,68 (dm, *J* = 11 Hz, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,95-1,67 (m, 5H), 1,62 (dm, *J* = 13,5 Hz,1H), 1,40 (m, 1H), 1,07 (m, 1H).

Ejemplo 57

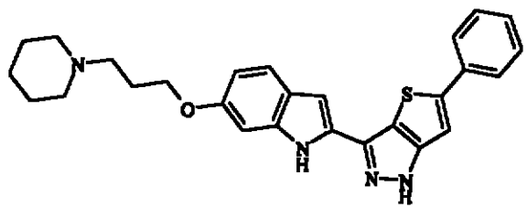
1-[3-[2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-piperidin-4-ol



Este compuesto [TLC R_f 0,44 (sílica, 20% de amoníaco 1 M en metanol / 80% de diclorometano); *pf*: 239-242°C; LC/MS: 473,2 (M+H), TR = 2,94 minutos; ^{1}H RMN [600 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,30 (br s 1H), 11,37 (br s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 2, 8,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H)] se preparó utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 56, sustituyendo 4-hidroxipiperidina en lugar de 3-hidroxipiperidina en el Paso 8.

Ejemplo 58

2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol

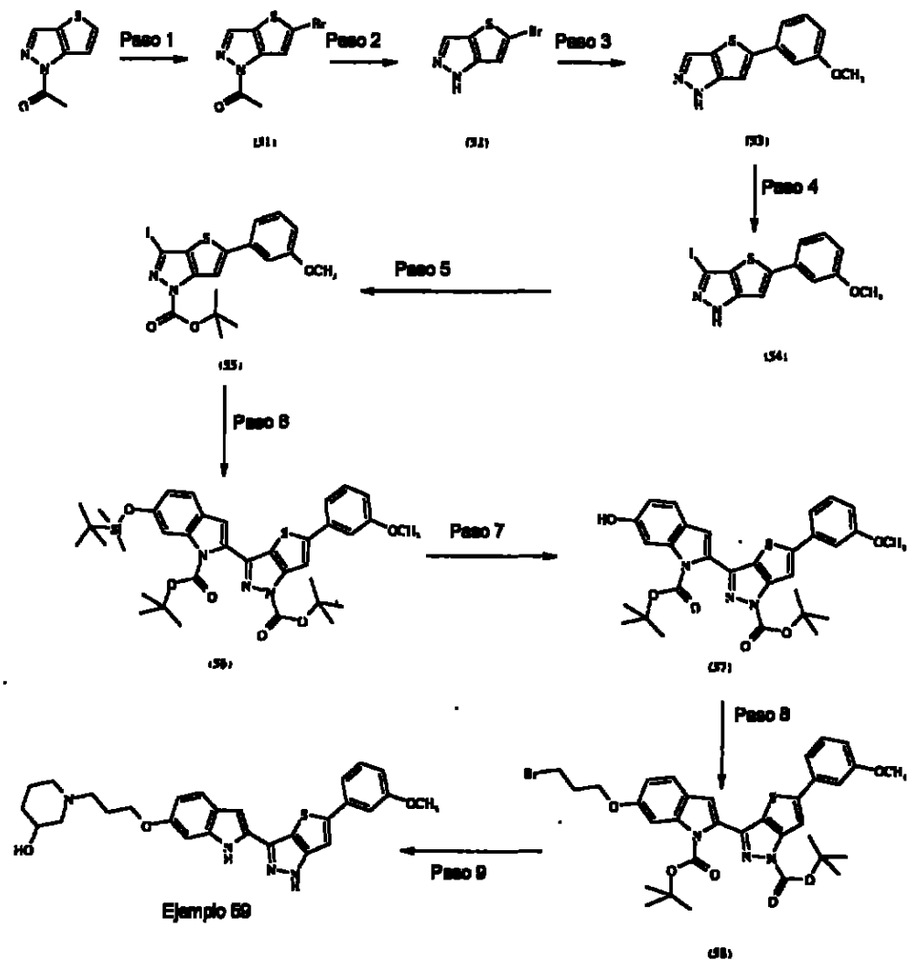


Una mezcla de ter-butil éster del ácido 6-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [300 mg, 0,460 mmol, Intermediario 50)], piperidina (60,2 mg, 0,707 mmol), carbonato de potasio (191 mg, 1,38 mmol), yoduro de potasio (40,0 mg, 0,241 mmol), y acetonitrilo anhidro (5,0 ml) se calentó a 70°C con agitación a 200 rpm. Después de 20 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, los insolubles se lavaron tres veces con diclorometano (5 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo oscuro. El residuo se cromatografió en sílica, eluyendo con 10% de amoníaco 1 M en metanol/90% de diclorometano, para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-indol-1-carboxílico (310 mg) en forma de una espuma color verde suave: LC/MS: 657,3, (M+H), TR = 3,92 minutos, 50% pureza UV). Una mezcla de este material (300 mg), carbonato de potasio 4 M acuoso (5,0 ml), tetrahidrofurano (5,0 ml) y metanol (5,0 ml)

se calentó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido. El sólido bruto se suspendió en agua (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido se recolectó por filtración y se secó para dar un sólido color gris. La trituración del sólido con 20% de metanol/éter dio 2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol [90,0 mg, 43%, Ejemplo 58] en forma de un sólido gris. TLC R_f 0,37 (sílica, 14% de amoníaco 1 M en metanol/86% de diclorometano); LC/MS: 457,3 (M+H), TR = 2,93 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,30 (br s 1H), 11,39 (br s, 1H), 7,78 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,98 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,43-2,33 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 6H).

Ejemplo 59

1-{3-[2-[5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol



Paso 1. Una mezcla de 1-(tieno[3,2-c]pirazol-1-il)-etanona (5,00 g, 30,1 mmol), N-bromosuccinimida (16,1 g, 90,4 mmol), y cloroformo (100 ml) se calentó a 50°C en nitrógeno durante 5 horas. La mezcla color naranja se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas adicionales. La mezcla color rojo-naranja se filtró, los insolubles se lavaron dos veces con diclorometano (60 ml). El filtrado se lavó con $NaHSO_3$ acuoso 10% (60 ml) y luego dos veces con agua (60 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, eluyendo con 30% de acetato de etilo/heptano a 50% de acetato de etilo/heptano para dar 1-(5-bromo-tieno[3,2-c]pirazol-1-il)-etanona [6,21 g, 84%, Intermediario (51)] en forma de un sólido blancuzco. TLC R_f 0,50 (sílica,

40% de acetato de etilo/heptano). LC/MS: 244,93 (M+H), TR = 3,10 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 2,67 (s, 3H).

Paso 2. Una mezcla de 1-(5-bromo-tieno[3,2-c]pirazol-1-il)-etanona [12,0 g, 49,0 mmol Intermediario (51)], 1,4-dioxano (120 ml), y carbonato de potasio 2 M acuoso (80,0 ml) se agitó a 95°C en nitrógeno. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla se lavó dos veces con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío. El producto se secó al vacío para dar 5-bromo-1H-tieno[3,2-c]pirazol [9,48 g, 95%, Intermediario (52)] en forma de un sólido blancuzco. TLC R_f 0,26 (sílica, 1:1 acetato de etilo/heptano); LC/MS: 202,93 (M+H), TR = 2,79 minutos; ^{1}H RMN (300 Mhz, $CDCl_3$) δ 10,8 (br s, 1H), 7,70 (s, 1 H), 7,12 (s, 1H).

Paso 3. Una solución de 5-bromo-1H-tieno[3,2-c]pirazol [8,00 g, 39,4 mmol Intermediario (52)] en dimetilformamida (50 ml) se agregó gota a gota una mezcla de hidruro de sodio a temperatura ambiente (1,74 g, 60% de dispersión de aceite, 43,5 mmol) y dimetilformamida (10 ml) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (9,85 g, 5,91 mmol) gota a gota y la lechada blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (125 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El producto bruto se cromatografió en sílica, eluyendo primero con 30% de acetato de etilo/heptano y luego 40% de acetato de etilo/heptano para dar una mezcla de 5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol y 5-bromo-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-tieno[3,2-c]pirazol [12,1 g, (92%)]. LC/MS: 333,0 (M+H), TR = 3,97 minutos y 333,0 (M+H), TR = 3,87 minutos.

Una porción de esta mezcla de 5-bromo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol y 5-bromo-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-tieno[3,2-c]pirazol (5,51 g, 16,5 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (3,77 g, 24,8 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1,35 g, 1,65 mmol), carbonato de potasio 4 M acuoso (16,5 ml, 66,0 mmol), y 1,4-dioxano (66,0 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos luego se calentó a 75°C durante 2,5 horas. La mezcla oscura se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (250

ml), y se lavó dos veces con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) sucesivamente. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar un aceite color ámbar. El aceite se cromatografió en sílica, eluyendo primero con 5% de acetato de etilo/diclorometano y luego 10% de acetato de etilo/ diclorometano para dar una mezcla de 5-(3-metoxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol y 5-(3-metoxi-fenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-tieno[3,2-c]pirazol [4,58 g, 77%] en forma de un aceite color ámbar nuboso. TLC R_f 0,41 principal y 0,35 menor (sílica, 5% de acetato de etilo/diclorometano); LC/MS: 361,2 (M+H), TR = 4,14 minutos y 361,2 M+H), TR = 4,05 minutos.

Una porción de esta mezcla de 5-(3-metoxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol y 5-(3-metoxi-fenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-tieno[3,2-c]pirazol (4,41 g, 12,2 mmol) y etilendiamina (2,50 ml, 37,0 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (61,0 ml de una solución 1 M de tetrahidrofurano, 61,0 mmol) y la solución resultante se calentó a 70°C. Después de 21,5 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó agua (150 ml) al residuo y la mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (75 ml) y salmuera (75 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para dar 5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol [2,47g, 87%, Intermediario (53)] en forma de un sólido blancuzco: TLC R_f 0,45 (sílica, acetato de etilo); LC/MS: 231,0 (M+H), TR = 3,20 minutos; ^{1}H RMN (300 Mhz, $CDCl_3$) δ 10,65 (br s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

Paso 4. Se agregó hidróxido de potasio molido (1,35 g, 24,1 mmol) en una porción a una solución de 5-(3-metoxifenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol [1,85 g, 8,03 mmol, Intermediario (53)] y dimetilformamida a 0°C con agitación. Después de 10 minutos, se agregó yodo (3,05 g, 12,0 mmol) en una porción y la reacción oscura se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se desactivó con 10% de $NaHSO_3$ acuoso (100 ml), la mezcla blanca resultante se diluyó con agua (100 ml) y la mezcla maduró a 5°C durante toda la noche. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó al vacío a 40°C para dar 3-yodo-5-(3-metoxifenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol [2,61 g, 91%, Intermediario (54)] en forma de polvo color tostado. pf 159-163°C; TLC R_f 0,54 (sílica, 80% de acetato de etilo/heptano); LC/MS: 357,0 (M+H), TR = 3,60 minutos; ^{1}H RMN (300 Mhz, $CDCl_3$) δ

11,3 (br s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

Paso 5. Se agregó 4-dimetilaminopiridina (102 mg, 0,835 mmol) a una mezcla a temperatura ambiente de 3-yodo-5-(3-metoxifenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol [1,50 g, 4,21 mmol, Intermediario (54)], dicarbonato di-ter-butilo (1,38 g, 6,32 mmol), y diclorometano anhidro (40 ml) con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la reacción se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida hasta un sólido color tostado. El producto bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con diclorometano para dar ter-butil éster del ácido 3-yodo-5-(3-metoxifenil)-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [1,68 g , 87%, Intermediario (55)] en forma de un sólido blancuzco: TLC R_f 0,27 (sílica, diclorometano); LC/MS (M+H 457,0, TR 4,08 min); 1H RMN (300 Mhz, DMSO-d6) δ 7,75 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,5, 8,5 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 1, 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,5, 2,5 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 1, 2,5, 8,5 Hz), 3,84 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

Paso 6. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-borónico 1-carboxílico [1,67 g, 4,27 mmol, Intermediario (8), preparado según se describe en el Ejemplo 1-4 de la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861], ter-butil éster del ácido 3-yodo-5-(3-metoxi-fenil)-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico (1,50 g, 3,29 mmol, Intermediario (55)], carbonato de cesio (4,29 g, 13,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) complejo con diclorometano (1:1) (268 mg, 0,328 mmol), 1,4-dioxano (35 ml), y agua (7,0 ml) se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 75°C con agitación en nitrógeno. Después de 70 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se lavó dos veces con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite color negro. El aceite se cromatografió en sílica, eluyendo con diclorometano para dar ter-butil éster del ácido 2-[1-ter-butoxicarbonil-5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [1,80 g, 81%, Intermediario (56)] en forma de una espuma color beige. TLC R_f 0,25 (sílica, diclorometano); LC/MS: 676,3 (M+H), TR = 3,82 minutos.

Paso 7. A una solución de ter-butil éster del ácido 2-[1-ter-butoxicarbonil-5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [1,70 g, 2,52 mmol, Intermediario (56)] en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (2,80 ml de una solución 1M de tetrahidrofurano, 2,80 mmol) en una

porción con agitación. Después de 40 minutos, la reacción color naranja se separó entre acetato de etilo (80 ml) y 10% de cloruro de amonio acuoso (40 ml) y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con primero 10% de acetato de etilo/diclorometano y luego 20% de acetato de etilo/diclorometano, para dar 1,54 g de una espuma color tostado. La trituración con éter/heptano dio ter-butil éster del ácido 2-[1-ter-butoxicarbonil-5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [1,25 g, 88%, Intermediario (57)] en forma de polvo blanco; TLC R_f 0,23 (sílica, 10% de acetato de etilo/diclorometano); LC/MS: 562,2 (M+H), TR = 2,80 minutos.

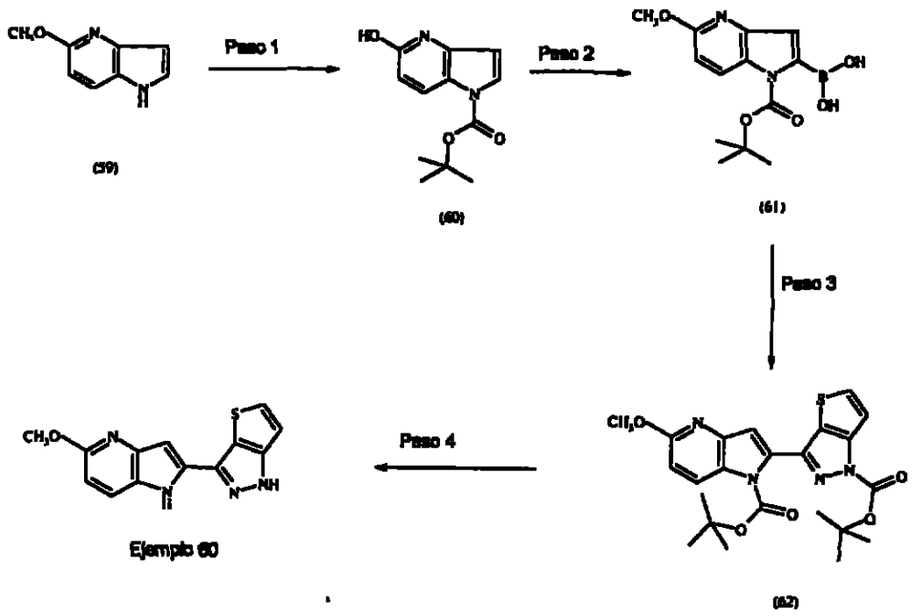
Paso 8. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 2-[1-ter-butoxicarbonil-5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [1,19 g, 2,12 mmol, Intermediario (57)], carbonato de cesio (2,07 g, 6,35 mmol), y 1,3-dibromopropano (8,0 ml) se calentó a 75°C en nitrógeno. Después de 6 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó asentar durante toda la noche. La mezcla se filtró, y los insolubles se lavaron dos veces con diclorometano (10 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite dorado. El producto bruto se cromatografió en sílica, eluyendo con un gradiente de 30% de acetato de etilo/heptano hasta 50% de acetato de etilo/heptano para dar ter-butil éster del ácido 6-(3-bromo-propoxi)-2-[1-ter-butoxicarbonil-5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-indol-1-carboxílico [1,11 g, 76%, Intermediario (58)] en forma de una espuma blanca. TLC R_f 0,46 (sílica, 40% de acetato de etilo/heptano); LC/MS: 682,2 (M+H), TR = 3,23 minutos.

Paso 9. Una mezcla de ter-butil éster del ácido 6-(3-bromo-propoxi)-2-[1-ter-butoxicarbonil-5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-indol-1-carboxílico [250 mg, 0,366 mmol, Intermediario (58)], 4-hidroxipiperidina (90,0 mg, 0,889 mmol), carbonato de potasio (245 mg, 1,77 mmol), yoduro de potasio (45,0 mg, 0,271 mmol), y acetonitrilo anhidro (4 ml) se calentó a 70°C con agitación a 200 rpm. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la reacción se agregó carbonato de potasio 4 M acuoso (4,0 ml) y la mezcla se calentó a 70°C con agitación a 200 rpm durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron hasta un residuo oscuro. El residuo se cromatografió en sílica, eluyendo primero con 10%- amoníaco 1 M en metanol/90% de

diclorometano luego con 20%- amoníaco 1 M en metanol/80% de diclorometano para dar 125 mg de un sólido color púrpura. La trituración del sólido con 20% de metanol/éter dio 1-[3-[2-[5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-iloxi]-propil]-piperidin-4-ol [94,1 mg, 51%, Ejemplo 59] en forma de un polvo color púrpura pálido. TLC R_f 0,40 (sílica, 20% de amoníaco 1 M en metanol/80% de diclorometano); pf: 205-207°C; LC/MS: 503,3 (M+H), TR = 2,22 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,30 (br s 1H), 11,37(br s, 1H), 7,67 (2, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 6,97-6,91 (*m*, 2H), 6,65 (dd, *J* = 2, 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,51 (d, 4 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,01 (m, 2H) 1,92-1,83 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 60

5-metoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



Paso 1. Se agregó 4-dimetilaminopiridina (102 mg, 0,835 mmol) a una mezcla de 5-metoxi-pirrolo[3,2-b]piridina (4,50 g, 30,4 mmol, preparada de acuerdo con los procedimientos descriptos in Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208), dicarbonato de di-ter-butilo (10,7 g, 49,0 mmol) y diclorometano anhidro (100 ml) a temperatura ambiente con agitación. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida hasta un aceite

color ámbar. El producto bruto se cromatografió en sílica gel, eluyendo primero con diclorometano y luego 10% de acetato de etilo/diclorometano para dar ter-butil éster del ácido 5-metoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxílico [7,06 g, 94%, *Intermediario (60)*] en forma de un aceite color ámbar viscoso. TLC R_f 0,27 (sílica, diclorometano); LC/MS: 249,1 (M+H), TR = 3,60 minutos); ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8,21 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

Paso 2. Una solución de *ter*-butillitio (15,0 ml, de una solución 1,5 M en pentano, 22,5 mmol) se agregó en porciones a una solución de ter-butil éster del ácido 5-metoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxílico [4,66 g, 18,8 mmol, Intermediario (60)] en tetrahidrofurano anhidro (85 ml) en nitrógeno a –78°C durante 4 minutos. La reacción color roja resultante se agitó a –78°C durante 41 minutos. Se agregó trisopropil borato (8,70 ml, 37,7 mmol) durante 2 minutos y la reacción rojo-marrón se agitó a –78°C durante 20 minutos. La reacción se entibió a 0°C, se agitó durante 2,5 horas, y luego se agregó agua (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el solvente se eliminó a presión reducida. La mezcla acuosa se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso 5 N hasta pH 14. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se enfrió a 0°C, se acidificó con $KHSO_4$ acuoso 10% hasta pH 4, y la lechada resultante maduró a 0°C durante 15 minutos. El sólido se recolectó, se lavó con agua, y se secó para dar ter-butil éster del ácido 5-metoxi-1H-indol-2-borónico 1-carboxílico [2,48 g, 45%, Intermediario (61)] en forma de polvo blanco. LC/MS: 293,16 (M+H), TR = 2,43 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8,28 (s, 2H), 8,23 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6,58 (s, 1 H), 3,87 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

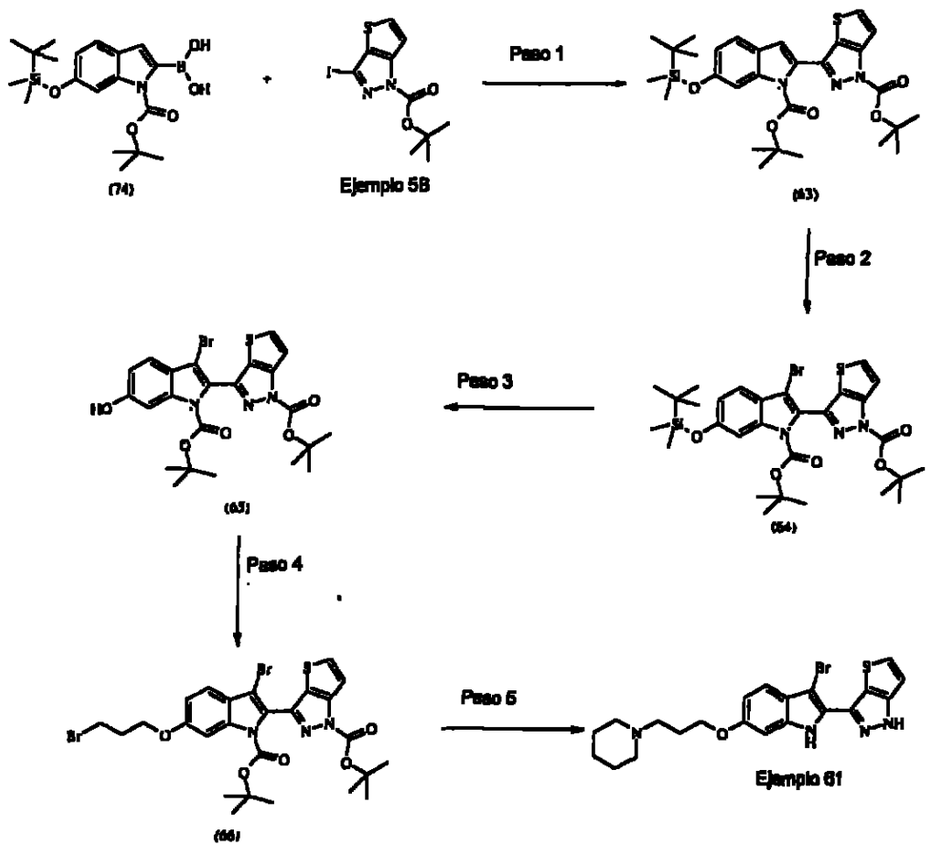
Paso 3. *Una mezcla de ter-butil éster del ácido 5 -metoxi-1H-indol-2-borónico 1-carboxílico* [600 mg, 2,05 mmol, Intermediario (61)], ter-butil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [600 g, 1,71 mmol, Ejemplo 5B], carbonato de cesio (2,23 g, 6,84 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) complejo con diclorometano (1:1) (93 mg, 0,114 mmol), 1,4-dioxano (12 ml), y agua (3,0 ml) se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 90°C con agitación en nitrógeno. Después de 105 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó dos veces con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó a presión reducida para dar una espuma color marrón. El producto bruto se cromatografió en sílica, eluyendo primero con 5% de acetato de etilo/diclorometano y luego 10% de

acetato de etilo/diclorometano para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-metoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxílico [470 mg (58%, intermediario (62)] en forma de una espuma color tostado. TLC R_f 0,46 (sílica, 10% acetato de etilo/diclorometano); LC/MS: 471,19 (M+H), TR = 4,02 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8,32 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,65 (s, 9H), 1,33 (s, 9H).

Paso 4. A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-metoxi-pirrolo[3,2-b]piridina-1-carboxílico [250 mg, 0,531 mmol, intermediario (62)], anisol (1,0 ml) y diclorometano (1,0 ml) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la solución resultante se calentó a 45°C. Después de 1hora, la solución de reacción verde se enfrió a temperatura ambiente, se alcalinizó con carbonato de potasio acuoso 5% (30 ml), y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío hasta una mezcla oleosa. La trituración con éter/heptano (1:1) dio 5-metoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina [107 mg, 74%, Ejemplo 60] en forma de polvo color tostado. TLC R_f 0,52 (sílica, acetato de etilo); pf: 234-236°C; LC/MS: 271,02 (M+H), TR = 2,03 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,32 (*br s* 1H), 11,67 (*br s*, 1H), 7,74 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5 Hz, 1H), 6,58-6,53 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 61

3-bromo-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol.



Paso 1. Se preparó ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [Intermediario (63), LC-MS: 570 (M+H), TR = 4,2 minutos; ^{1}H RMN [$(CD_3)_2SO$]: δ 7,98 (1H,d), 7,56 (2H,dd), 7,35(1H, d), 7,06 (1H, s), 6,86 (1H, dd), 1,65 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,23 (s, 6H)] con un rendimiento del 46% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 5C, sustituyendo el ácido 6-(ter-butil-dimetilsilanoxi)-1H-indol-2-borónico [Intermediario (74), preparado mediante la aplicación del método descripto en el Ejemplo 4-6 de la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861] en lugar del ácido 5-(ter-butil-dimetilsilanoxi)-1H-indol-2-borónico.

Paso 2. A una solución de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [0,87 g, 1,51 mmol, Intermediario (63)] en cloroformo (15 ml) se agregó bromo (95 µl, 1,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó una solución de bisulfito de sodio hasta que la mezcla naranja se tornó amarillo pálido. La

mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 95/5 luego 80/20 como eluyente) para dar 0,49 g de un producto monodesprotegido, ter-butil éster del ácido 3-[3-bromo-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-1H-indol-2-il]-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico o ter-butil éster del ácido 3-bromo-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico en forma de polvo. Este material se disolvió en diclorometano (5 ml). Luego se agregaron dicarbonato de di-terbutilo (0,28 g, 1,10 mmol), trietilamina (0,15 ml, 0,98 mmol) y DMAP (0,03 g, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se eliminó. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano-acetato de etilo, 96:4 como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 3-bromo-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [0,33 g, 33%, Intermediario (64)] en forma de polvo blanco. LC/MS: 648,1 (M+H), TR = 3,82 minutos.

Paso 3. A una solución de ter-butil éster del ácido 3-bromo-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [0,32 g, 49mmol, Intermediario (64)] en tetrahidrofurano a 0°C se agregó una solución 1,0 M de TBAF en tetrahidrofurano (0,51ml, 0,51mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. El solvente se eliminó. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/acetato de etilo, 95/05 como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 3-bromo-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [0,22g, 83%, Intermediario (65)] en forma de una espuma color naranja.

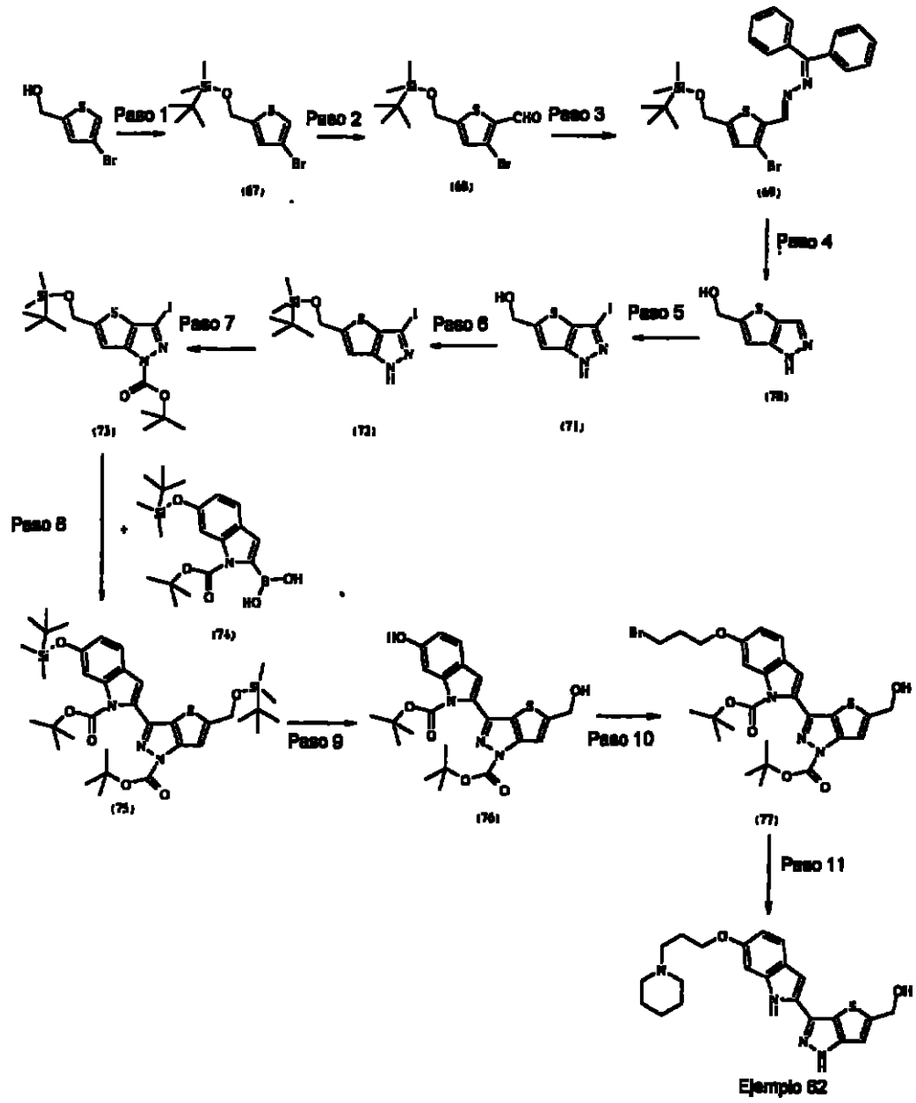
Paso 4. A ter-butil éster del ácido 3-bromo-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [0,22g, 0,40mmol, Intermediario (65)] en 1,3-dibromopropano (4ml) se agregó carbonato de cesio (0,33g, 1,0mmol). La suspensión resultante se agitó a 75°C durante 1 hora, luego se filtró. El insoluble se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 100/0 luego 90/10) para dar ter-butil éster del ácido 3-bromo-6-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [0,19 g, 72%, Intermediario (66)] en forma de una espuma blanca. LC/MS: 654,0 (M+H), TR = 4,71 minutos.

Paso 5. A ter-butil éster del ácido 3-bromo-6-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [0,17g, 0,26mmol, Intermediario (66)] en acetonitrilo (4ml) se agregaron DIEA en soporte polimérico (0,14mg, 0,52mmol) y 4-hidroxipiperidina (53 mg, 0,52mmol). La mezcla se agitó

suavemente a 70°C durante 4 horas. Luego se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (2ml) y anisol (0,5ml). Se agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución amarilla brillante resultante se agitó a 40°C durante toda la noche a medida que se tornaba en una solución verdosa. Se cargó directamente sobre una columna de intercambio lónico catiónica (SCX mega bond elut de VARIAN, 5g), se lavó con metanol y eluyó con amoníaco 1,0 M en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron. El residuo se cromatografió dos veces a través de sílica gel (diclorometano/amoníaco 1,0M en metanol, 85/15 como eluyente) para dar 3-bromo-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol [29 mg, 23%, Ejemplo 61] en forma de un polvo color púrpura. LC/MS: 475,08 (M+H), TR = 2,55 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,45 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (brs, 1H), 3,99 (m, 2 H), 3,47 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,13 (m, 2H).

Ejemplo 62

{3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il}-metanol



Paso 1. A una solución de (4-bromo-tiofen-2-il)-metanol (25g, 130mmol) en diclorometano se agregó imidazol (9,7g, 142mmol) seguido de cloruro de ter-butildimetilsililo (23,4g, 156mmol). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El insoluble se filtró. El filtrado se concentró. El aceite residual se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/diclorometano, 90/10 como eluyente) para dar (4-bromo-tiofen-2-ilmetoxi)-ter-butil-dimetil-silano [34,6g, Intermediario (67)] en forma de aceite amarillento. LC/MS: 307,0 (M+H), TR = 4,38 minutos.

Paso 2. A una solución de (4-bromo-tiofen-2-ilmetoxi)-ter-butil-dimetil-silano [34,6g, 112,6 mmol, Intermediario (67)] en tetrahidrofurano (100 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se agregó a solución 1,8 M de LDA en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno (68,8 ml, 123,9 mmol). Luego se agregó N-formil piperidina (15ml, 135,1mmol). La mezcla verde oscuro se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 90/10 como eluyente) para dar 3-bromo-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiofen-2-carbaldehído [30,1 g, 80%, Intermediario (68)].

Paso 3. A una solución de 3-bromo-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiofen-2-carbaldehído [30,1g, 89,7mmol, Intermediario (68)] en etanol (350 ml) se agregó benzofenona hidrazona (20g, 104,7mmol). La solución color amarillo resultante se agitó a reflujo durante 6 horas. El solvente luego se eliminó y el residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/diclorometano, 20/80 como eluyente) para dar N-benzhidrilden-N'-[1-[3-bromo-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiofen-2-il]-metiliden]-hidrazina [41,3 g, Intermediario (69)]. LC/MS: 515,1 (M+H), (2 isómeros detectados) TR = 4,17 minutos y 4,34 minutos.

Paso 4. A una solución de N-benzhidrilden-N'-[1-[3-bromo-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiofen-2-il]-metiliden]-hidrazina [41,2g, 80,2mmol, Intermediario (69)] en tolueno (500 ml) se agregaron benzofenona hidrazona (18,9g, 96,2 mmol), carbonato de cesio (44,3g, 136,3 mmol) luego 1,1'-difenilfosfinoferroceno (6,66g, 12 mmol), y acetato de paladio (1,35g, 6 mmol). La mezcla color naranja se agitó a 90°C durante 20 horas. El insoluble se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se cromatografió (n-heptano/acetato de etilo, 90/10). El aceite color naranja oscuro resultante (45,7g) se disolvió en etanol (400ml), luego se agregó ácido clorhídrico concentrado (150ml). La mezcla color rojo oscuro se agitó a 75°C durante toda la noche. Una solución 2,5 N de hidróxido de sodio en agua se agregó hasta que el pH fue neutral. La mezcla luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 50/50 luego 20/80 como eluyente) para dar (1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)-metanol [3,3 g, 27%, Intermediario (70)] en forma de un polvo naranja.

Paso 5. A una solución de (1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)-metanol [3,2g, 20,8mmol, Intermediario (70)] en solución en dimetilformamida (40ml) se agregaron hidróxido de

potasio (3,5g, 62,3 mmol) y yodo (7,9 g, 31,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Una solución concentrada de bisulfito de sodio en agua se agregó hasta que desapareció el color naranja. La mezcla resultante se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se trituró en diclorometano para dar (3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)-metanol [5,3 g, 91%, Intermediario (71)]. LC/MS: 280,91 (M+H), TR = 1,93 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ13,23 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,64 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

Paso 6. A (3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)-metanol [2,89g, 10,3mmol, Intermediario (71)] en dimetilformamida (20 ml) se agregó imidazol (1,4g, 20,6mmol) y cloruro de ter-butildimetilsilillo (2,63g, 17,5mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 100/0 luego 90/10 luego 70/30 como eluyente) para dar 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol [3,5g, 85%, Intermediario (72)] en forma de polvo blanco. LC/MS: 395,0 (M+H), TR = 3,95 minutos.

Paso 7. A 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol [3,40g, 8,62 mmol, Intermediario (72)] en diclorometano (80ml) se agregaron DMAP (0,22g, 1,72mmol) y dicarbonato de diterbutilo (2,26g, 10,34mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente luego se eliminó. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [3,57g, 84%, Intermediario (73)]. LC/MS: 495,07 (M+H), TR = 4,37 minutos.

Paso 8. A una solución de ácido 6-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-1H-indol-2-borónico [3,57g, 9,13mmol, Intermediario (74), preparado mediante la aplicación del método descripto en el Ejemplo 4-6 de la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861] y ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [3,47g, 7,02mmol, Intermediario (73)] en solución en 1,4-dioxano (60ml) se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (complejo con diclorometano (1:1)) (385 mg, 0,53mmol). Se agregó una solución acuosa (25ml) de carbonato de cesio (9,14 g, 28,08 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 95/05

luego 90/10) para dar ter-butil éster del ácido 2-[1-ter-butoxicarbonil-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [3,8g, 76%, Intermediario (75)]. LC/MS: 714,38 (M+H), TR = 3,27 minutos.

Paso 9. A una solución de ter-butil éster del ácido 2-[1-ter-butoxicarbonil-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [3,2g, 4,5 mmol, Intermediario (75)] en tetrahidrofurano (30ml) a 0°C se agregó una solución 1,0 M de TBAF en tetrahidrofurano. Las solución color verde se agitó a 0°C hasta que se completó la reacción y luego se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/acetato de etilo, 90/10 como eluyente) para dar ter-butil éster el ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-hidroximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [1,5g (66%, Intermediario (76)]. LC/MS: 486,2 (M+H), TR = 3,30 minutos.

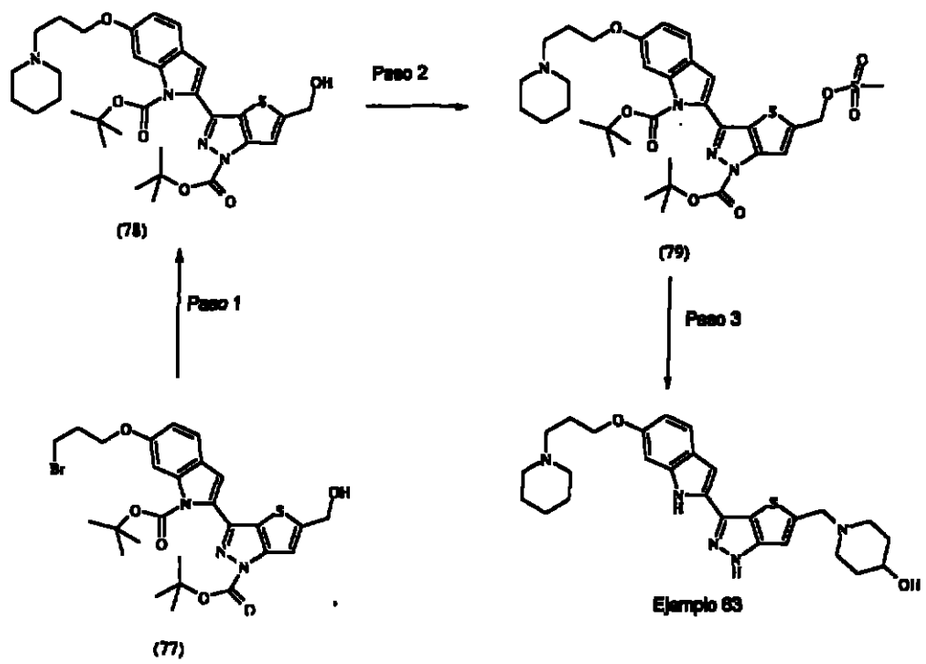
Paso 10. A una suspensión de ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-hidroximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [1,45g, 2,99mmol, Intermediario (76)] in 1,3 dibromopropano (5ml) se agregó carbonato de cesio (2,43g, 7,48mmol). La suspensión se agitó a 80°C durante 3 horas. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El insoluble se filtró. El filtrado se cargó en sílica gel para cromatografía (n-heptano/acetato de etilo, 100/0 luego gradualmente a 65/35 como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 6-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-5-hidroximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [990 mg, 55%, Intermediario (77)]. LC/MS: 606,1 (M+H), TR = 3,22 minutos.

Paso 11, Al ter-butil éster del ácido 6-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-5-hidroximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [160mg, 0,26mmol, Intermediario (77)] en acetonitrilo (4ml) se agregaron DIEA en soporte polimérico (3,86 mmol/g, 135 mg, 0,52 mmol) y piperidina (52 µL, 0,52 mmol). La mezcla se agitó suavemente a 75°C durante 3 horas. La PS-DIEA se filtró y el solvente se eliminó. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/amoníaco 1,0M en metanol, 90/10 como eluyente) para dar un aceite color amarillo. Se disolvió en diclorometano (1ml). Se agregaron anisol (0,5ml) luego ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución color amarillo resultante se agitó a 45°C durante toda la noche luego se cargó directamente sobre una columna de intercambio catiónico (VARIAN, mega bond elut, 5g) se lavó con metanol y eluyendo con amoníaco 1,0M en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron. El residuo Se trituró en diclorometano para dar {3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-

c]pirazol-5-il)-metanol [91mg, 84%, Ejemplo 62] en forma de polvo blanco. LC/MS: 411,3 (M+H), TR = 2,42 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,05 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,65 (dd, J_1 = 8,5 Hz, J_2 = 1,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,65 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,45-2,36 (m, 6H), 1,89 (quint, J = 6,7Hz, 2H), 1,49 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 1,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 63

1-[3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil]-piperidin-4-ol



Paso 1. A ter-butil éster del ácido 6-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-5-hidroximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico [990 mg, 1,63mmol, intermediario (77)] en acetonitrilo (20ml) se agregaron DIEA en soporte polimérico (3,83mmol/g, 850 mg, 3,26mmol) y piperidina (0,32ml, 3,26mmol). La mezcla se agitó suavemente a 60°C durante 4 horas. La PS-DIEA se filtró y el solvente se eliminó. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/amoníaco 1,0M en metanol, 95/05) para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-hidroximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-indol-1-carboxílico [730mg, 74%,

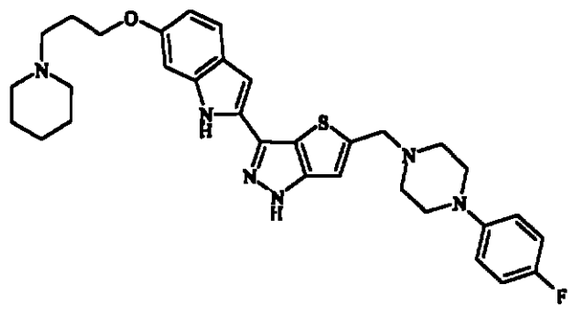
Intermediario (78)] en forma de una espuma blanca. LC/MS: 611,2 (M+H), TR = 3,05 minutos.

Paso 2. A ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-hidroximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-indol-1-carboxílico [1,21g, 1,98mmol, Intermediario (78)] en diclorometano (25ml) a 0°C se agregó trietilamina (0,29ml, 2,28mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,34ml, 4,40mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluyó con diclorometano luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/metanol, 90/10 como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-metansulfoniloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-indol-1-carboxílico [0,85g, 62%, Intermediario (79)] en forma de una espuma color amarillo. LC/MS: 689,3 (M+H), TR = 2,58 minutos.

Paso 3. Al ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-metansulfoniloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-indol-1-carboxílico [150mg, 0,26mmol, Intermediario (79)] en diclorometano (5ml) se agregaron trietilamina (40µL, 0,31mmol), y 4-hidroxipiperidina (55mg, 0,52mmol). La mezcla se agitó a 45°C durante 15 horas. Se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/amoníaco 1,0M en metanol, 90/10). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (2ml) y anisol (0,5ml). Se agregó ácido trifluoroacético (0,5ml). La solución se agitó a 45°C durante 3 horas. Luego se cargó directamente sobre una columna de intercambio iónico catiónico (Varian Mega Bond Elut SCX, 5g), se lavó con metanol y eluyendo con amoníaco 1,0M en metanol. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron. El residuo se trituró en diclorometano luego se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/metanol, 90/10 como eluyente) para dar 1-[3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil]-piperidin-4-ol [19mg, Ejemplo 63]. LC/MS: 494,3 (M+H), TR = 1,77 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,01 (s, 1h), 11,30 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,64 (dd, J1= 8,6 Hz, J2= 2,1 Hz, 1H), 4,54 (d, J= 4 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,49-2,35 (m, 6H), 2,15 (t, J= 9,7 Hz, 2H), 1,90 (t, J= 6,7Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 8H).

Ejemplo 64

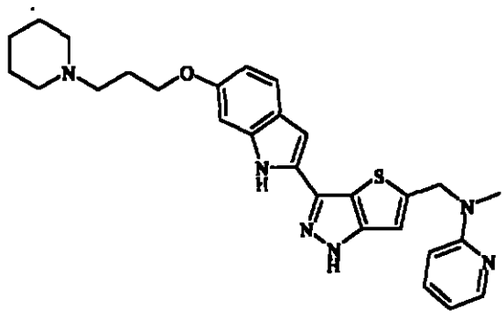
2-[5-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol



Este compuesto [LC/MS: 573,3 (M+H), TR = 2,17 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,07 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,11 (brs, 2H), 2,64 (brs, 2H), 2,49-2,33 (m, 6H), 1,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,38 (m, 2H)] se preparó con un rendimiento del 46% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 63, sustituyendo 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina en lugar de 4-hidroxipiperidina en el Paso 3 del Ejemplo 63,

Ejemplo 65

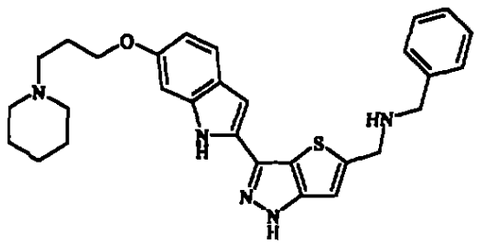
metil-[3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil]-piridin-2-il-amina



Este compuesto [LC/MS: 501,3 (M+H), TR = 1,93 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,01 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,49 (d, J= 4,6Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J= 6,1Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,64 (d, J= 8,7H, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,99(s, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,43 (m, 6H), 1,91 (t, J= 6,4Hz, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,40 (m, 2H)] se preparó con un rendimiento del 6% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 63, sustituyendo metil-piridin-2-il-amina en lugar de 4-hidroxipiperidina en el Paso 3 del Ejemplo 63.

Ejemplo 66

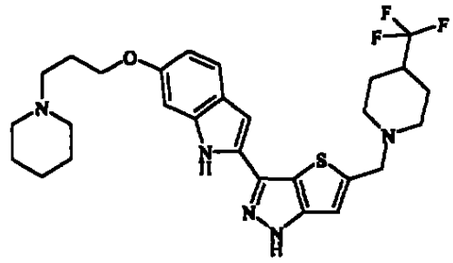
bencil-[3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil]-amina



Este compuesto [LC/MS: 500,3 (M+H), TR = 1,68 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,00 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 7,42-7,20 (m, 6H), 7,04 (s, 1H), 6,90 (d, J=2Hz, 1H), 6,64 (dd, J1= 2,2 Hz, J2= 8,5Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,98 (t, J= 6,5Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 2,94 (bs, 1H), 2,41 (t, J=1,9Hz, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,38 (m, 2H)] se preparó con un rendimiento del 37% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 63, sustituyendo bencilamina en lugar de 4-hidroxipiperidina en el Paso 3 del Ejemplo 63,

Ejemplo 67

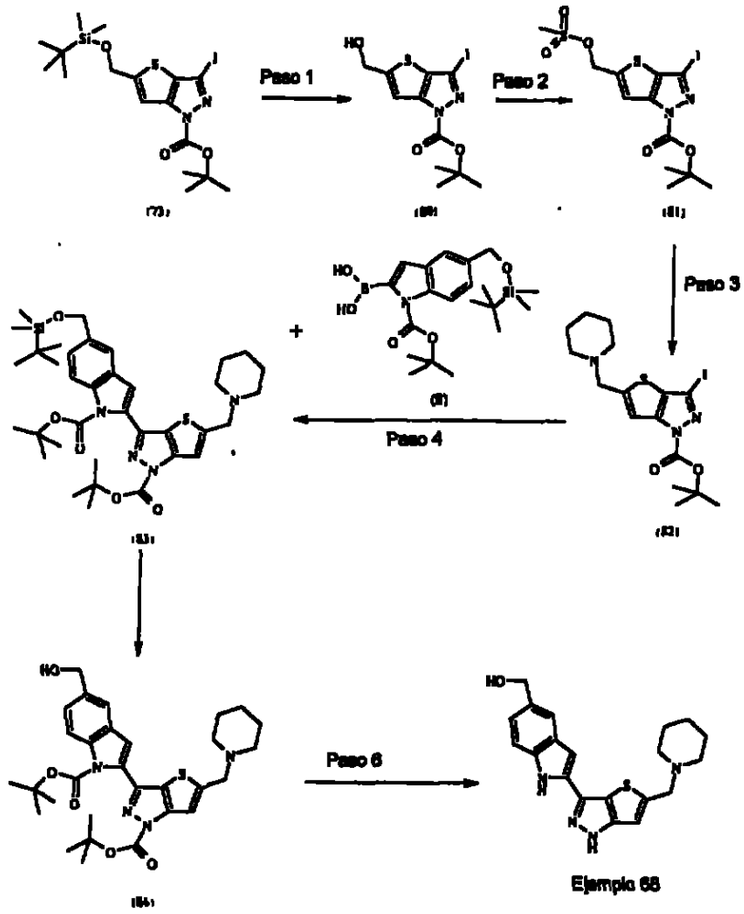
6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-[5-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-1H-tieno[3,2-c]-pirazol-3-il]-1H-indol



Este compuesto [LC/MS: 546,3 (M+H), TR = 1,66 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,03 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,98 (t, J=6,3Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,01 (d, J=11Hz, 2H), 2,43-2,27 (m, 7H), 2,07 (t, J=10,8Hz), 1,92-1,78 (m, 4H), 1,50 (m, 6H), 1,37 (m, 2H)] se preparó con un rendimiento del 36% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 63, sustituyendo 4-trifluorometil-piperidina en lugar de 4-hidroxipiperidina en el Paso 3 del Ejemplo 63.

Ejemplo 68

[2-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol



Paso 1. Al ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [410mg, 0,83mmol, Intermediario (73)] en tetrahidrofurano (5ml) se agregó una solución 1,0M de TBAF en tetrahidrofurano (0,92ml, 0,92mmol) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 1 hora. El solvente se eliminó y el residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/acetato de etilo, 90/10 como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 5-hidroximetil-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [230mg, 73%, Intermediario (80)] en forma de polvo blanco. LC/MS: 380,97 (M+H), TR = 2,8 minutos.

Paso 2. Al ter-butil éster del ácido 5-hidroximetil-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [220mg, 0,58mmol, Intermediario (80)] en diclorometano (5ml) se

agregaron trietilamina (85µl, 0,67mmol), y cloruro metan sulfonilo (50µl, 0,67mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar ter-butil éster del ácido 3-yodo-5-metansulfoniloximetil-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [220mg, 79%, Intermediario (81)] en forma de una espuma blanca. LC/MS: 458,97 (M+H), TR = 3,39 minutos.

Paso 3. Al ter-butil éster del ácido 3-yodo-5-metansulfoniloximetil-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico acid [210mg, 0,46 mmol, Intermediario (81)] en diclorometano (3ml) se agregaron trietilamina (70µl, 0,55mmol), y piperidina (55µl, 0,55mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se eliminó y el residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/acetato de etilo, 95/05 como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 3-yodo-5-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [110mg, 53%, Intermediario (82)] en forma de una espuma blanca. LC/MS: 448,0 (M+H), TR = 2,55 minutos.

Paso 4. A ter-butil éster del ácido 3-yodo-5-piperidin-1-ilmetil-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [390mg, 0,87mmol, Intermediario (82)] en 1,4-dioxano (8ml) se agregaron ter-butil éster del ácido 5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-indol-2-borónico 1-carboxílico (450mg, 1,13mmol, Intermediario (8), preparado según se describe en el Ejemplo 1-4 de la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861], y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio(II) (complejo con diclorometano (1:1)) (50mg, 0,07mmol), seguido de carbonato de cesio (1,13g, 3,48mmol) y agua (3ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El aceite residual se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/metanol, 95/05 como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico [310mg, 53%, Intermediario (83)] en forma de polvo blanco. LC/MS: 681,33 (M+H), TR = 3,88 minutos.

Paso 5. Al ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico [530mg, 0,78mmol, Intermediario (83)] en tetrahidrofurano (10ml) a 0°C se agregó una solución 1M de TBAF en tetrahidrofurano (0,86, 0,86mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se

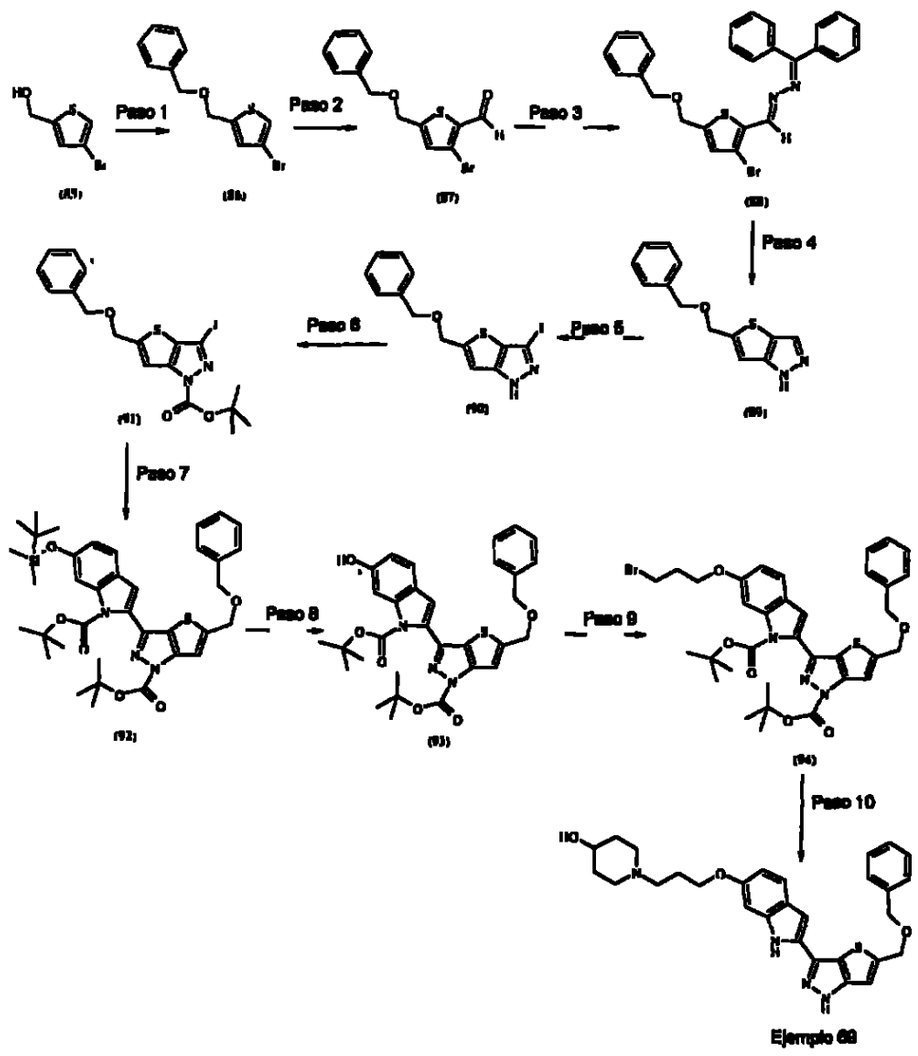
2404
243

cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 80/20 como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico [305mg, 70%, intermediario (84)] en forma de una espuma blanca. LC/MS: 567,3 (M+H), TR = 2,89 minutos.

Paso 6. Al ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico [280mg, 0,50mmol, intermediario (84)] en una mezcla de tetrahidrofurano (5ml) y agua (1ml) se agregó hidróxido de sodio (150mg, 3,75mmol). La mezcla se agitó a 65°C durante toda la noche. Se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/amoníaco 1,0M en metanol, 95/05 luego 50/50 como eluyente) para dar [2-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol [10mg, 5%, Ejemplo 68] en forma de polvo blanco. LC/MS: 367,1 (M+H), TR = 2,22 minutos; ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,08 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,53 (d, J= 5,8Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,44 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 69

1-[3-[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-piperidin-4-ol



Paso 1. A (4-bromo-tiofen-2-il)-metanol (18,8g, 97,4mmol, intermediario (85)] en tetrahidrofurano (200ml) se agregó hidruro de sodio (3,9g, 97,4mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó yoduro de tetrabutilamonio (3,6g, 9,7mmol) seguido de bromuro de bencilo (11,6ml, 97,4mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó agua. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa de éter se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 90/10 como eluyente) para dar 2-benciloximetil-4-bromo-tiofeno [29,2g, intermediario (86)] (cuantitativo) en forma de un aceite color amarillo. LC/MS: 282,96 (M+H), TR = 3,66 minutos.

Paso 2. A 2-benciloximetil-4-bromo-tiofeno (29,2g, 103mmol, Intermediario (86)] en tetrahidrofurano (100ml) se agregó gota a gota una solución 1,8 M de LDA en tetrahidrofurano (63ml, 113mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego se agregó N-formil piperidina (13,75ml, 127mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos, a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El aceite residual se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 90/10 como eluyente) para dar 5-benciloximetil-3-bromo-tiofen-2-carbaldehído [23,3g, Intermediario (87)] en forma de un aceite color naranja.

Paso 3. A (5-benciloximetil-3-bromo-tiofen-2-carbaldehído (23,2g, 74,6mmol, Intermediario (87)] en etanol se agregó hidrazona benzofenona (16,1g, 82mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante toda la noche. El solvente se eliminó. El aceite residual se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 60/40 luego 0/100 como eluyente) para dar N-benzhidriliden-N'-[1-(5-benciloximetil-3-bromo-tiofen-2-il)-metiliden]-hidrazina [34,1g, 68%, 2 pasos, Intermediario (88)] en forma de sólido ceroso color amarillo. LC/MS: 489,0 (M+H), TR = 1,48min y 1,84minutos.

Paso 4. A N-benzhidriliden-N'-[1-(5-benciloximetil-3-bromo-tiofen-2-il)-metiliden]-hidrazina (34g, 69,5mmol, Intermediario (88)] en tolueno (500ml) se agregaron hidrazona benzofenona (16,4, 83,4mmol), carbonato de cesio (38,4g, 118,2mmol), 1,1'difenilfosfinoferroceno (5,8g, 10,4mmol), y acetato de paladio (II) (1,17g, 5,2mmol). La suspensión se agitó a 90°C en atmósfera de nitrógeno hasta que se completó la reacción. El solvente se eliminó. El aceite residual se cromatografió (acetato de etilo/n-heptano, 10/90 como eluyente) hasta producir un aceite color naranja. Se disolvió en etanol (350ml). Se agregó ácido clorhídrico concentrado (100ml). La mezcla oscura se agitó a 80°C durante 15 horas luego se diluyó con agua. Se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 80/20 luego 50/50 como eluyente) para dar 5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol [5,2g, 37%, Intermediario (89)] en forma de polvo color naranja. LC/MS: 245,1 (M+H), TR = 2,83 minutos. ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: tautómero 1: δ 12,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 7,15-7,05 (m,1H), 4,71 (s, 2H), 4,55 (s, 2H) tautómero 2: δ 13,27 (brs, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 5H), 7,15-7,05 (m,1H), 4,71 (s, 2H), 4,55 (s, 2H).

Paso 5. El 5-benciloximetil-3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol [Intermediario (90), LC/MS: 371,0 (M+H), TR = 3,49 minutos] se preparó con un rendimiento del 77% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 5A, sustituyendo 5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol [Intermediario (89)] con 1H-tieno[3,2-c]pirazol.

Paso 6. 5-benciloximetil-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico acid ter-butil éster [Intermediario (91)] se preparó con un rendimiento del 100% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 5B, sustituyendo 5-benciloximetil-3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol [Intermediario (90)] con 3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol.

Paso 7. El ter-butil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [Intermediario (92)] se preparó con un rendimiento del 39% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 5C, sustituyendo ter-butil éster del ácido 5-benciloximetil-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [Intermediario (91)] en lugar del ter-butil éster del ácido 3-yodo-tieno[3,2c]pirazol-1-carboxílico y ácido 6-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-1-(ter-butoxicarbonilo)-1H-indol-2-borónico [Intermediario (74), preparado mediante la aplicación del método descripto la en el Ejemplo 4-6 de Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 02/32861] con ácido 5-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-1-(ter-butoxicarbonilo)-1H-indol-2-borónico.

Paso 8. El ter-butil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [Intermediario (93), LC/MS: 576,2 (M+H), TR = 4,0 minutos] se preparó con un rendimiento del 33% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 5D, sustituyendo ter-butil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico [Intermediario (92)] en lugar del ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silanoxi)-indol-1-carboxílico.

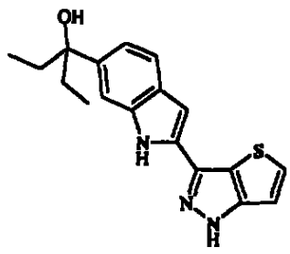
Paso 9. El ter-butil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-bromo-propoxi)-indol-1-carboxílico [Intermediario (94), LC/MS: 696,0 (M+H), TR = 4,82 minutos] se preparó con un rendimiento del 72% utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 5E, sustituyendo ter-butil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico [Intermediario (93)] en lugar del ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2c]pirazol-3-il)-5-hidroxi-indol-1-carboxílico.

Paso 10. 1-[3-[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil]-piperidin-4-ol [Ejemplo 69, LC/MS: 517,1 (M+H), TR = 3,02 minutos; ^{1}H RMN [300

Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,17 (brs, 1H), 11,35 (brs, 1H), 7,45-7,25 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,65 (dd, J1= 8,6Hz, J2= 2,1Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,98 (t, J= 6,4Hz, 2H), 3,44 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).] se preparó con un rendimiento del 52% utilizando procedimientos similares a los de Paso 6 en el Ejemplo 5, sustituyendo el ter-butil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-bromo-propoxi)-indol-1-carboxílico [intermediario (94)] en lugar del ter-butil éster del ácido 5-(3-bromo-propoxi)-2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1-carboxílico y 4-hidroxipiperidina con piperidina.

Ejemplo 70

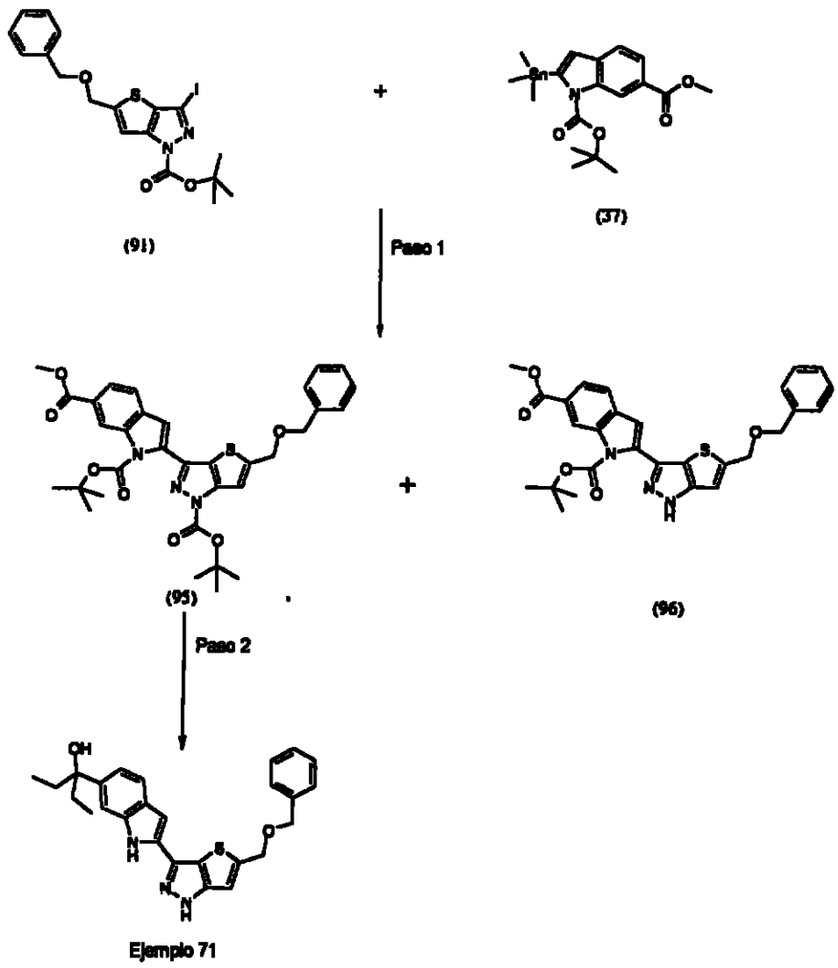
3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



Al 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico [250mg, 0,5mmol, intermediario (36)] en tetrahidrofurano (5ml) se agregó una solución 1,0M de bromuro de etil magnesio en tetrahidrofurano (2,5ml, 2,5mmol) a -45°C en nitrógeno. La mezcla se dejó entibiar y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron 2 ml adicionales de una solución 1,0M de bromuro de etil magnesio. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se desactivó con una mezcla de salmuera y cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano/acetato de etilo, 50/50 como eluyente) para dar 3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol [137mg, 92%, Ejemplo 70] en forma de polvo blanco. LC/MS: 326,2 (M+H), TR = 3,07 minutos; ^1H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,18 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 7,73 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,18 (d, J= 5,2Hz, 1H), 6,94 (dd, J1=1,1Hz, J2= 8,4Hz, 1H), 6,56 (d, J=1,5Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 1,76 (m, 4H), 0,66 (t, j=6,2Hz, 6H).

Ejemplo 71

3-[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



Paso 1. Al ter-butil éster del ácido 5-benciloximetil-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico (1,78g, 3,78mmol, Intermediario (91)] en 1,4-dioxano se agregaron sucesivamente yoduro de cobre (0,07g, 0,38mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio(II) (complejo con diclorometano (1:1)) (0,14g, 0,19mmol) y trimetil(ácido indol-1,6-dicarboxílico, 1-ter-butil-éster-6-metil-éster)estaño [4,1g, 9,45mmol, Intermediario (37)]. La mezcla se agitó a 90°C durante 5 horas luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-

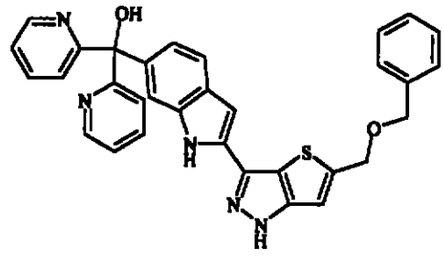
230
249

heptano/acetato de etilo, 80/20 luego 0/100como eluyente) para dar 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico [1,66g, 71%, Intermediario (96), LC/MS: 618,3 (M+H), TR = 4,57 minutos] en forma de polvo amarillo y 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico [0,37g, 19%, Intermediario (95), LC/MS: 518,2 (M+H), TR = 3,87 minutos] en forma de un polvo color verde.

Paso 2. A 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico [0,35g, 0,68mmol, Intermediario (95)] en tetrahidrofurano (5ml) a –78°C en nitrógeno se agregó una solución 1,0M de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (1,7ml, 1,7mmol). La mezcla se agitó a –78°C durante 1 hora. Se agregó 1,7ml adicionales de una solución 1,0M de bromuro de etil magnesio. La temperatura se elevó hasta –45°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano/acetato de etilo, 50/50 como eluyente) para dar 3-[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol [95mg, 61%, Ejemplo 71] en forma de un polvo color beige. LC/MS: 446,3 (M+H), TR = 3,19 minutos. ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,18 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,55 (d, J=1,2Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 1,75 (m, 4H), 0,66 (m, 6H).

Ejemplo 72

[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-di-piridin-2-il-metanol



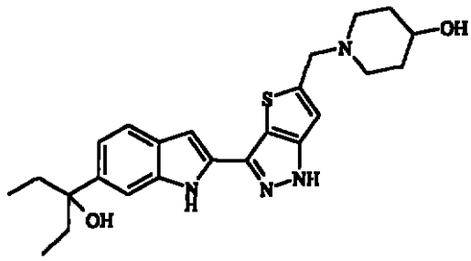
A 2-bromopiridina (305mg, 1,9mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2ml), a –78°C en atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución 2,5M de n-butil litio en tetrahidrofurano (0,76ml, 1,9mmol). Se agregó una solución de 1-ter-butil éster 6-metil éster del ácido 2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-indol-1,6-dicarboxílico

[160mg, 0,38mmol, Intermediario (96)] en tetrahidrofurano (5ml). La mezcla oscura se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente. Se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió dos veces a través de sílica gel (diclorometano/acetato de etilo, 70/30 luego 50/50 como eluyente) para dar [2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-d]-piridin-2-il-metanol [60 mg, 33%, Ejemplo 72] en forma de polvo blanco. LC/MS: 544,2 (M+H), TR = 2,65 minutos. ^{1}H RMN [300 Mhz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,19 (brs, 1H), 11,45 (brs, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,63 (d, J=7,8Hz, 2H), 7,43-7,26 (m, 9H), 7,19 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,6Hz, 1H), 6,73 (d, J= 3,7Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H).

Los siguientes compuestos se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de los métodos descriptos anteriormente en la presente:

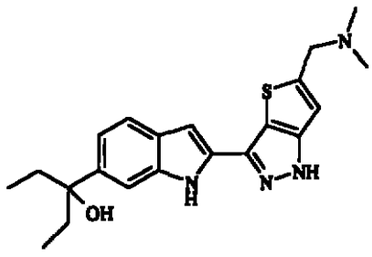
Ejemplo 73

1-[3-[6-(1-etil-1-hidroxi-propil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil]-piperidin-4-ol



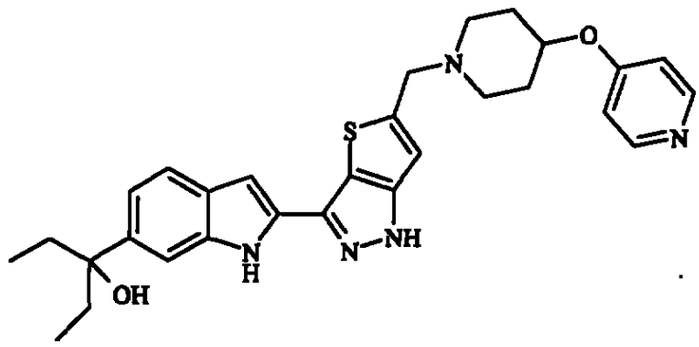
Ejemplo 74

3-[2-(5-dimetilaminometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



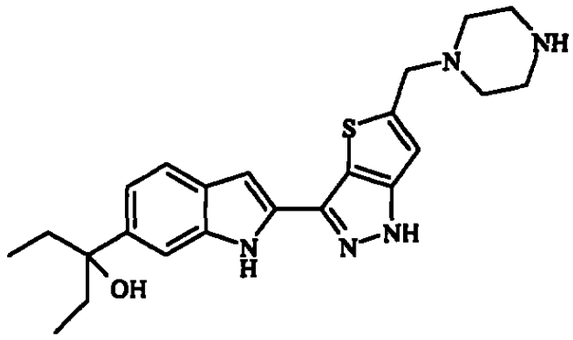
Ejemplo 75

3-(2-[5-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il)-pentan-3-ol



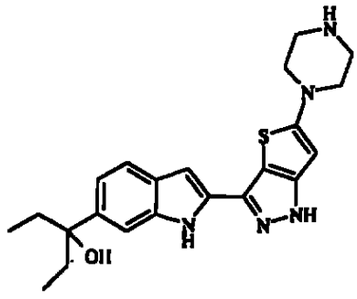
Ejemplo 76

3-[2-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



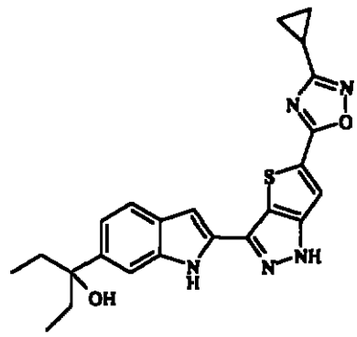
Ejemplo 77

3-[2-(5-piperazin-1-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



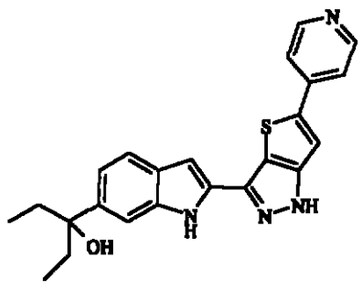
Ejemplo 78

3-[2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



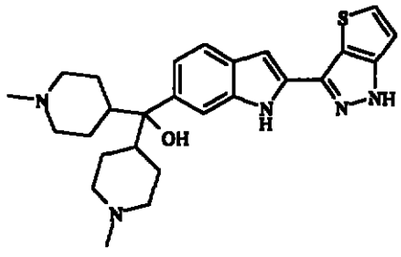
Ejemplo 79

3-[2-(5-piridin-4-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



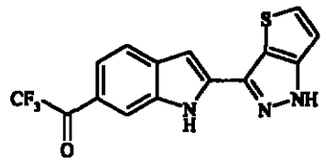
Ejemplo 80

bis-(1-metil-piperidin-4-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanol



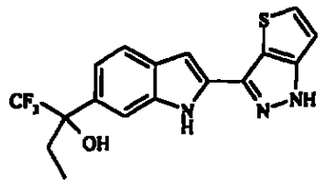
Ejemplo 81

3-[2-(5-difluorometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



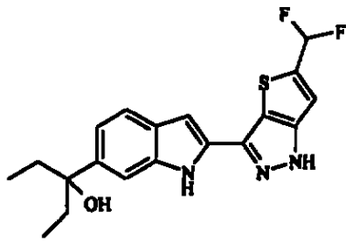
Ejemplo 82

4-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-piperidin-4-ol



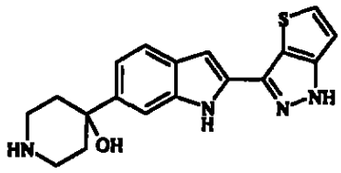
Ejemplo 83

6-(4-fluoro-piperidin-4-il)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol



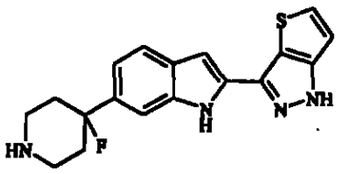
Ejemplo 84

2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-butan-2-ol



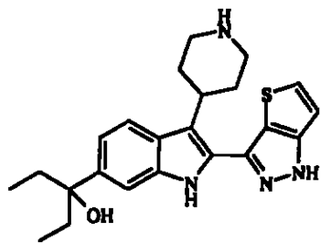
Ejemplo 85

1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-etanona



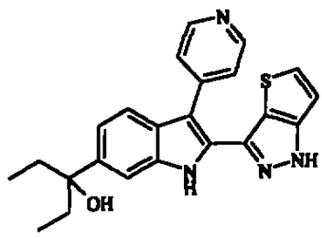
Ejemplo 86

3-[3-piperidin-4-il-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



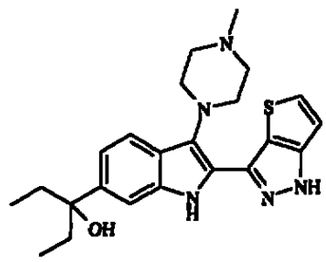
Ejemplo 87

3-[3-piridin-4-il-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



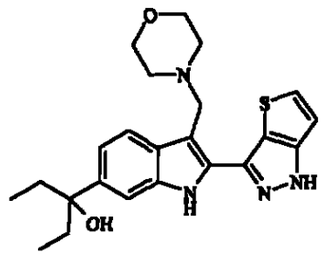
Ejemplo 88

3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



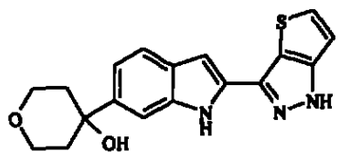
Ejemplo 89

3-[3-morfolin-4-ilmetil-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



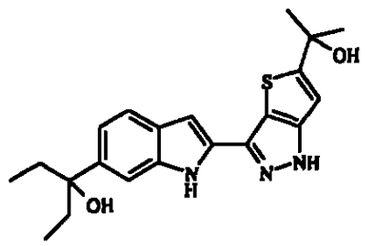
Ejemplo 90

4-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-tetrahidro-piran-4-ol



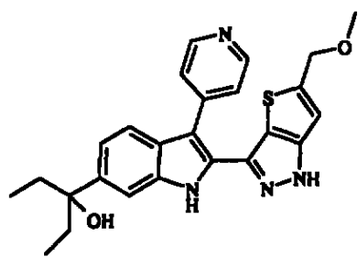
Ejemplo 91

3-[2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



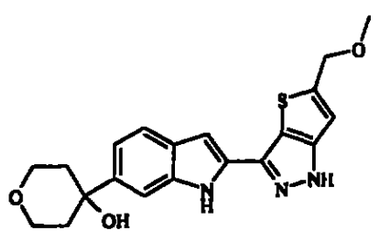
Ejemplo 92

3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piridin-4-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



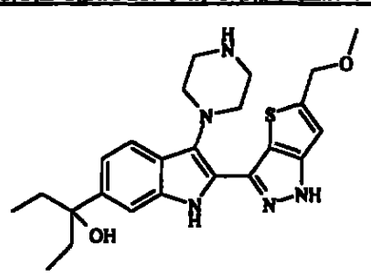
Ejemplo 93

4-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-tetrahidro-piran-4-ol



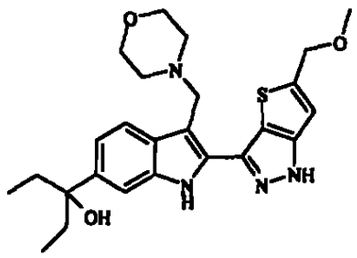
Ejemplo 94

3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piperazin-1-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



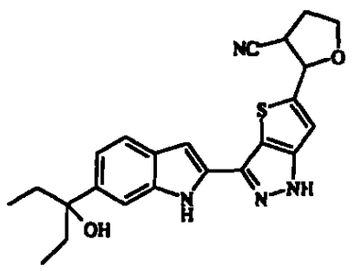
Ejemplo 95

3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



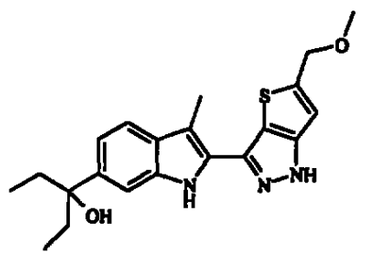
Ejemplo 96

2-(3-[6-(1-etil-1-hidroxi-propil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)-tetrahidro-furan-3-carbonitrilo



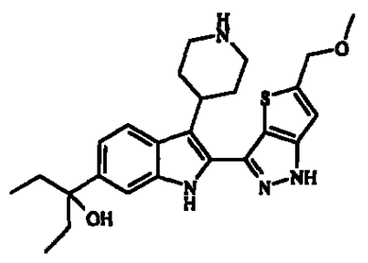
Ejemplo 97

3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-metil-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol



Ejemplo 98

3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piperidin-4-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol

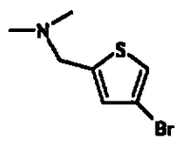


Los pasos de síntesis detallados para el ejemplo 22 se describen a continuación y en la Figura 1:

Con referencia a la Figura 1, los compuestos intermediarios (1), (2), (3), (4), (5), (6) y (7) se elaboraron de la siguiente forma:

Intermediario (1)

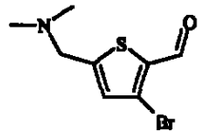
(4-bromo-tiofen-2-ilmetil)-dimetil-amina



A una solución de 4-bromo-2-tiofeno carboxaldehído (5g, 26,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (8,3g, 39,3 mmol) y dimetilamina (14,5 ml, 28,8 mmol) seguido de ácido acético (1,55 ml, 39,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El insoluble se filtró y se lavó con éter dietílico. Las aguas madres se concentraron. El aceite espeso resultante se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano-amoníaco 1,0M en metanol, 95:05 a 90:10 como eluyente) para dar un aceite color naranja. Se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar (4-bromo-tiofen-2-ilmetil)-dimetil-amina [4,08g, 71%, intermediario (1)] en forma de un aceite color naranja. LC/MS: TR = 0,63 minutos, 219,99 m/e (M+H).

Intermediario (2)

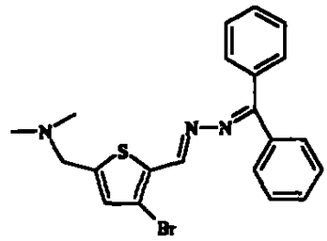
3-bromo-5-dimetilaminometil-tiofen-2-carbaldehído



A la (4-bromo-tiofen-2-ilmetil)-dimetil-amina [4,08g, 18,5 mmol, intermediario (1)] en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C y bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó litio diisopropilamina (pentanos 2,0M en tetrahidrofurano de Aldrich chemicals, 20,4 mmol). La solución color naranja se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego se agregó N-formilpiperidina (2,5 ml, 22,2 mmol). La mezcla se dejó agitar a 0°C durante 1hora. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El aceite color naranja residual se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano-amoníaco 1,0M en metanol, 95:05 como eluyente) para dar 3-bromo-5-dimetilaminometil-tiofen-2-carbaldehído [4,4g,Intermediario (2)] en forma de un aceite color naranja. LC/MS: TR = 0,47 minutos, 247,98 m/e (M+H).

Intermediario (3)

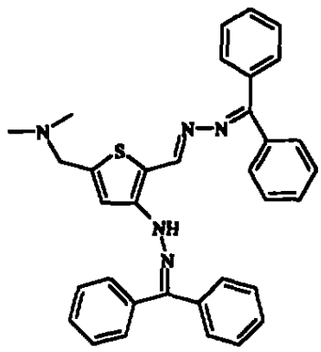
[5-(benzhidriliden-hidrazonometil)-4-bromo-tiofen-2-ilmetil]-dimetil-amina



Al 3-bromo-5-dimetilaminometil-tiofen-2-carbaldehído [4,30 g, 17,3 mmol, intermediario (2)] en etanol (40 ml) se agregó benzofenona hidrazona (3,75 g, 19,0 mmol). La solución se calentó a 65°C durante 5 horas. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (n-heptano-acetato de etilo. 90:10 como eluyente) para dar [5-(benzhidriliden-hidrazonometil)-4-bromo-tiofen-2-ilmetil]-dimetil-amina]5,57 g, 75%, intermediario (3)] en forma de un aceite color naranja. LC/MS: TR = 2,72 minutos, 426,05 m/e (M + H).

Intermediario (4)

[4-(N'-benzhidriliden-hidrazino)-5-(benzhidriliden-hidrazonometil)-tiofen-2-ilmetil]-dimetil-amina



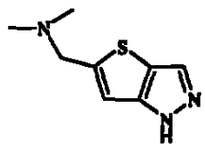
(4)

Al compuesto (3) (5,5 g, 12,9 mmol) en solución en tolueno (100 ml) se agregó benzofenona hidrazona (3,03 g, 14,4 mmol), carbonato de cesio (7,15 g, 21,9 mmol), diacetato de paladio (0,22 g, 2,80 mmol) y 1,1'-bis(difenil fosfino)-ferroceno (1,07 g, 1,94 mmol). La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 4 1/2 horas. El solvente luego se eliminó a presión reducida. El aceite residual se cromatografió a través de sílica gel (diclorometano-metanol, 100:0 a 90:10 como eluyente) para dar [4-(N'-benzhidriliden-hidrazino)-5-(benzhidriliden-hidrazonometil)-tiofen-2-ilmetil]-dimetil-

amina [6,98g, 100%, Intermediario (4)] en forma de una espuma color naranja. LC/MS: TR = 3,38 minutos, 542,21 m/e (M+H).

Intermediario (5)

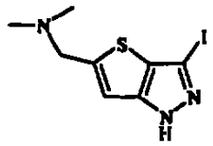
Dimetil-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil)-amina



A la [4-(N'-benzhidriliden-hidrazino)-5-(benzhidriliden-hidrazonometil)-tiofen-2-ilmetil]-dimetil-amina [Intermediario (4)] en etanol (100 ml) se agregaron 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla color rojo oscuro se agitó a 85°C durante 2 horas. Se agregó agua seguido de carbonato de sodio sólido hasta que el pH se tornó levemente básico. La mezcla de reacción luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió (acetato de etilo-amoniaco 1,0M en metanol, 90:10 como eluyente) para dar dimetil-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil)-amina [1,06g, 45% Intermediario (5)] en forma de un sólido color marrón. LC/MS: TR = 0,4 minutos, 182,09 m/e (M+H).

Intermediario (6)

(3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil)-dimetil-amina

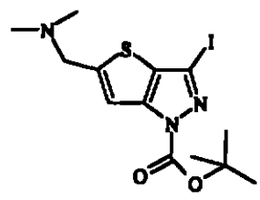


A la dimetil-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil)-amina [1g, 5,51 mmol, Intermediario (5)] en solución en dimetilformamida (10 ml) se agregó yodo (2,1 g, 8,3 mmol) e hidróxido de potasio (0,930 g, 16,5 mmol). La solución oscura se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó bisulfito de sodio (1,5 g) en solución en agua. La suspensión resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cromatografió a través de sílica gel (acetato de etilo-amoniaco 1,0M en metanol, 90:10 como eluyente) para dar (3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil)-dimetil-amina [0,87 g, 51%, Intermediario (6)] en forma de un polvo color beige. LC/MS: TR = 1,20 minutos, 307,98 m/e (M+H).

Intermediario (7)

361
260

ter-butil éster del ácido 5-dimetilaminometil-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico



A la (3-yodo-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil)-dimetil-amina [0,77 g, 2,50 mmol, intermediario (6)] en suspensión en diclorometano (10 ml) se agrega trietilamina (0,36 ml, 2,75 mmol), anhídrido de ter-butilcarbonilo (0,66 g, 3,00mmol) y 4-dimetil aminopiridina (60 mg, 0,2 mmol). La suspensión se convierte rápidamente en solución. El solvente luego se elimina. El residuo se cromatografía a través de sílica gel (acetato de etilo como eluyente) para dar ter-butil éster del ácido 5-dimetilaminometil-3-yodo-tieno[3,2-c]pirazol-1-carboxílico [960 mg, 94%, intermediario (7)] en forma de un sólido amarillo. LC/MS: TR = 2,07 minutos, 408,01 m/e (M+H).

PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO *IN VITRO* PARA ITK

Ensayo de IL-4 estimulada por anti-CD3 a partir de esplenocitos murinos

Introducción

La tirosina quinasa ITK está involucrada en los eventos de señalización intracelular inducidos por varios receptores superficiales de linfocitos. Dado que los ratones deficientes en ITK muestran una deficiencia en la producción de IL-4 a partir de células T, se utiliza un ensayo basado en células para la producción de IL-4 para medir la potencia celular de los inhibidores de ITK de la presente invención. En este ensayo el nivel de IL-4 se mide a partir de los medios de esplenocitos murinos estimulados por anti-CD3, y se determina la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir esta respuesta.

Condiciones de Ensayo

Se aislaron las células esplénicas a partir de la hebra BALB/c de ratón y se utilizaron para preparar una suspensión de una mezcla de esplenocitos. Las células esplénicas se homogenizaron con un separador de células (Falcon Cat#352350 y una jeringa de 5 ml) en medio RPMI. La mezcla se agitó y los pellets se suspendieron en 3 ml de buffer de lisado de glóbulos rojos (Sigma Cat#7757) y se dejaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las células se agitaron nuevamente, y se re-

suspendieron en RPMI con 10% de FBS y se pasaron a través del separador de células. La cantidad total de células se determinó con un hemocitómetro.

Los esplenocitos se ajustaron a una densidad celular de 10 millones por ml de medio RPMI complementado con 10% de suero bovino fetal (FBS) y se plaquearon 100 ul de la suspensión por pocillo de una placa de fondo redondo de 96 pocillos. Se agregaron por pocillo 50 ul del medio RPMI que contiene 4x la concentración final del compuesto de ensayo. Para la determinación de la IC50 se utilizaron las siguientes concentraciones de compuesto. La concentración de partida es 10uM y se siguió con 7 series de diluciones 1:3, y cada concentración del compuesto se estableció en pocillos por triplicado. Se agregaron 50 ul de 4x la concentración. Los cultivos celulares se estimularon luego mediante la adición de 50 ul de una solución de 4 ug/ml de anticuerpo anti-CD3 (BD Bioscience Cat# 553166) elaborada en RPMI más 10% de medio FBS, y se incubó en una incubadora de CO2 a 37°C durante 3 días. Al final de la incubación de 3 días, se tomó medio de cultivo y se utilizaron 50 ul para valorar la producción de IL-4 por ELISA (kit ELISA IL-4 de R&D Systems, city. kit Cat# M4000) de acuerdo con las condiciones estándar descriptas por el fabricante.

Los niveles de IL-4 se graficaron como función de la concentración del compuesto. La concentración del compuesto que da por resultado la inhibición del 50% de IL-4, denominada IC50(IL-4), se determinó a partir de la curva resultante.

- Procedimiento de Ensayo
  1. Agregar 100ul de 1X10E7/ml de esplenocitos de ratón en RPMI más 10% de medio FBS a placas de fondo redondo de 96 pocillos.
  2. Agregar 50ul de compuestos Itk (4x concentración final) en RPMI más 10% de medios FBS.
  3. Agregar 50ul de anticuerpo anti-CD3 de 4 ug/ml en RPMI más 10% de medio FBS.
  4. Incubar en una incubadora de CO2 a 37°C durante 3 días.
  5. Transferir 150 ul de medio de cultivo a una placa fresca.
  6. 50ul del medio se somete a análisis ELISA (kit R & D Cat# M4000).

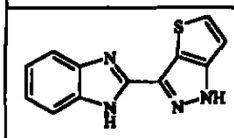
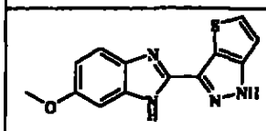
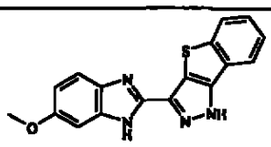
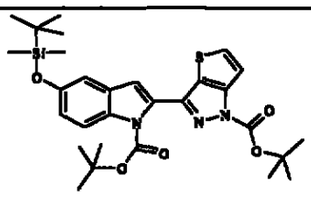
Protocolo de ITK de Placa Flash para la Determinación de la Inhibición de ITK

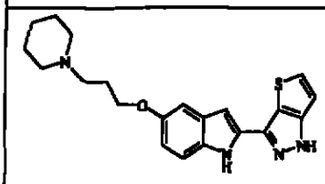
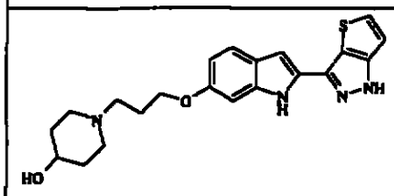
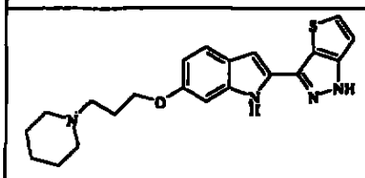
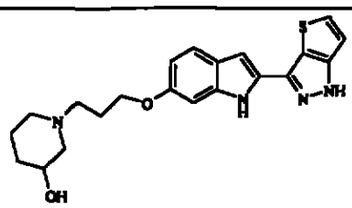
La quinasa ITK se produce con una marca de proteína de unión a maltosa N-terminal (PM = ~114 kDa) utilizando un sistema de expresión de Baculovirus. La transferencia de fosfato radioactivo [γ-^{33}P] a partir de [γ -^{33}P]ATP a ITK durante la autofosforilación de ITK se mide por recuento de centelleo. Las microplacas de 384 pocillos FlashPlate Plus™ revestidas de estreptoavidina (PerkinElmer Life Sciences)

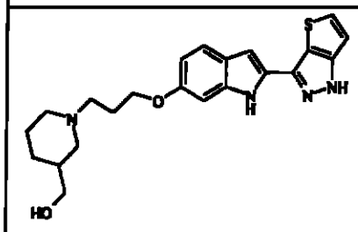
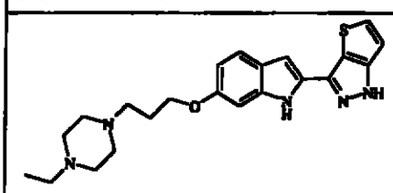
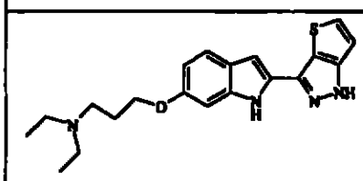
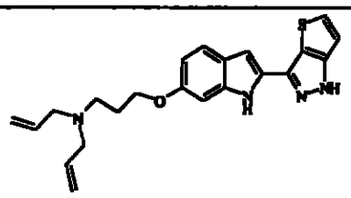
están diseñadas para ensayos radiométricos en placas. El interior de cada pocillo está permanentemente revestido con una capa delgada de centellador y una capa unida covalentemente de estreptavidina. La ITK se incuba con [γ -^{33}P]ATP, anticuerpo anti-MBP biotinilado (Cell Signaling Technology™) y compuestos de ensayo en una Placa Flash revestida con estreptoavidina de 384 pocillos. El anti-MBP biotinilado se une a la ITK marcada con MBP y la entrecruza a estreptoavidina sobre la superficie de la placa. El ^{33}P-ATP sin reaccionar se lava y se mide la ITK ^{33}P-fosforilada cuando el [γ -^{33}P] incorporado a la ITK estimula el centelleo sobre el pocillo para emitir luz. La radioactividad se evalúa en un contador de centelleo Packard TopCount. Los reactivos se pipetean y se dispensan utilizando el equipo de robótica Beckman Biomek. Los compuestos de ensayo (2 μl por pocillo) se prediluyen a partir de soluciones 1mM de sulfóxido de dimetilo 100% en agua que contienen 30% de sulfóxido de dimetilo para producir las curvas de respuesta a la dosis (curvas de 10 puntos desde (final) 30 μM hasta ~1 nM); todos los ensayos se realizaron por duplicado. La unión umbral se evalúa sustituyendo el compuesto de ensayo por el inhibidor enzimático EDTA (concentración final 25mM) y la unión máxima se evalúe por inclusión del buffer de ensayo en lugar del compuesto. Los compuestos de ensayo se agregaron primero a los pocillos (2 μl) seguido de 10 μl de solución de enzima en buffer de ensayo. Después de 30 minutos de preincubación, se agregaron todos los otros reactivos en un volumen de 10 μl. Las concentraciones de reactivo finales/pocillo son las siguientes: enzima 20 nM, 0,25 μCi de [γ-^{33}P]ATP, buffer de ensayo: HEPES 20 mM (pH 7,5), NaCl 0,15 M, $MgCl_2$ 3mM, $MnCl_2$ 3mM, 0,01% de Triton X-100, DTT 1 mM, 5% de glicerol y 0,01% de γ-globulina. La placa se incubó a temperatura ambiente (TA) durante 60 minutos para la reacción de la quinasa. La reacción se detuvo con 20 μl de EDTA 50mM y el anti-MBP biotinilado se dejó unir a la ITK y a la estreptoavidina durante otros 60 minutos a TA. Los reactivos sin unir se lavaron con 2 x 100 μl de solución salina regulada con fosfato (PBS). Se midió la radioactividad durante 45 seg/pocillo.

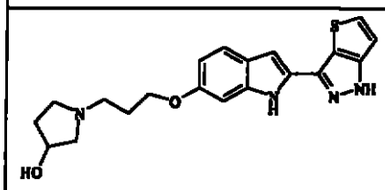
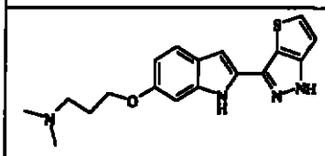
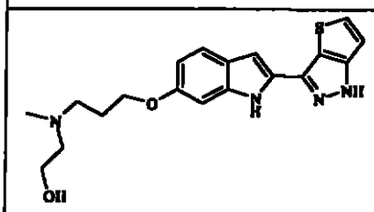
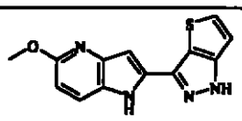
Los resultados para los compuestos de la presente invención en estos ensayos se muestran en la Tabla I.

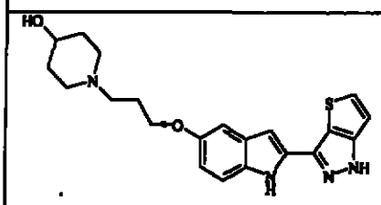
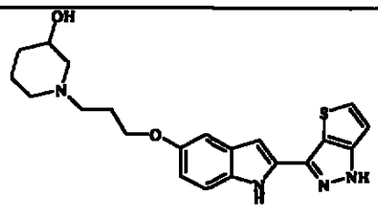
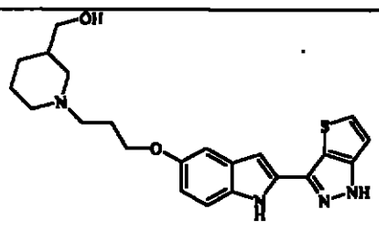
Tabla I

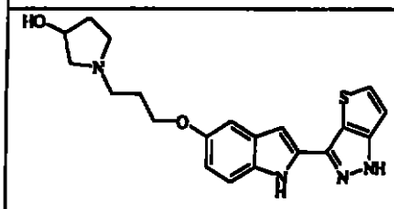
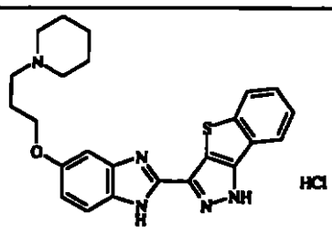
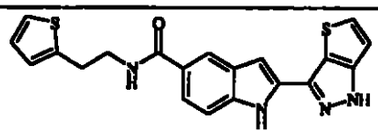
ESTRUCTURA MOLECULAR & DENOMINACION	Peso Molecular	M+H Observado	Tiempo de Retención de HPLC	IC_{50} (Inhib. Enzimát.)- nM	IC_{50} ensayo de inhibición de liberación de IL-4- nM
 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol	240,05	241,04	1,82	167	264
 6-metoxi-2-(1-H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1-H-benzoimidazol	270,06	271,05	1,9	157	164
 3-(6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-benzo[4,5]teino[3,2-c]-pirazol	320,07	321,05	2,43	66	2900
 ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]-pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico	569,24	570,1	4,29		

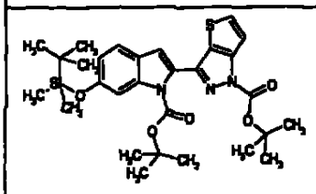
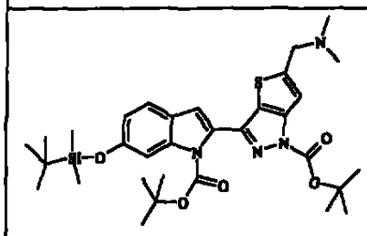
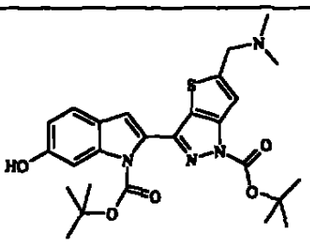
ESTRUCTURA MOLECULAR & DENOMINACION	Peso Molecular	M+H Observado	Tiempo de Retención de HPLC	IC_{50} (Inhib. *Enzimát.*)- nM	IC_{50} ensayo de inhibición de liberación de IL-4- nM
 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol	380,52	381,18	2,18	16,6	153
 1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol	396,16	397,18	2,17	3,65	180
 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol	380,17	381,18	2,32	1,89	163
 1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol	396,16	397,4	2,45	1,62	11,3

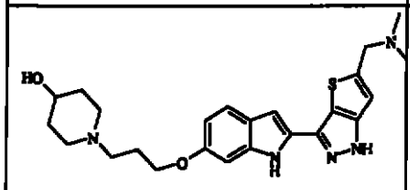
ESTRUCTURA MOLECULAR & DENOMINACION	Peso Molecular	M+H Observado	Tiempo de Retención de HPLC	IC_{50} (Inhib. Enzimát.)- nM	IC_{50} ensayo de Inhibición de liberación de IL-4- nM
 (1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-il)-metanol	410,18	411,29	2,49	2,08	129
 6-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-propoxi]-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol	409,19	410,3	2,27	2,94	289
 dietil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina	368,17	369,19	2,35	5,22	
 dialil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina	392,17	393,14	2,48	12,3	

ESTRUCTURA MOLECULAR & DENOMINACION	Peso Molecular	M+H Observado	Tiempo de Retención de HPLC	IC_{50} (Inhib. Enzimát.)- nM	IC_{50} ensayo de Inhibición de liberación de IL-4- nM
 1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-pirrolidin-3-ol	382,15	383,17	2,2	15,1	
 dimetil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]-pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina	340,14	341,13	2,18	24,2	
 2-(metil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]-pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amino)-etanol	370,14	371,25	2,13	3,26	
 5-(metoxi-[2-(1H-tieno[3,2-c]-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina	270,05	271,02	2,03	224	

ESTRUCTURA MOLECULAR & DENOMINACION	Peso Molecular	M+H Observado	Tiempo de Retención de HPLC	IC_{50} (Inhib. Enzimát.)- nM	IC_{50} ensayo de Inhibición de liberación de IL-4- nM
 1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol	396,16	397,17	2,03	40,9	
 1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol	396,16	397,2	1,87	76,3	
 (1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-3-il)-metanol	410,17	411,18	2,07	41	

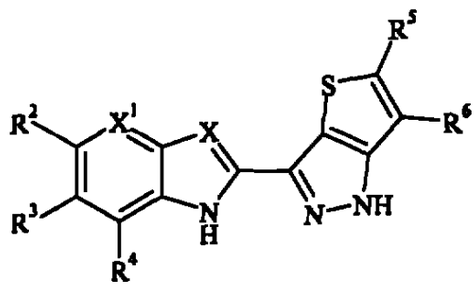
ESTRUCTURA MOLECULAR & DENOMINACION	Peso Molecular	M+H Observado	Tiempo de Retención de HPLC	IC_{50} (Inhib. Enzimát.)-nM	IC_{50} ensayo de inhibición de liberación de IL-4- nM
 1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-pirrolidin-3-ol	382,14	383,2	2,48	45,7	
 hidrocloruro de 3-(5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-benzo[4,5]teino[3,2-c]-pirazol	431,18	432,18	2,49	112	
 (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-carboxílico	392,07	393,2	3,22		

ESTRUCTURA MOLECULAR & DENOMINACION	Peso Molecular	M+H Observado	Tiempo de Retención de HPLC	IC_{50} (Inhib. Enzimát.)- nM	IC_{50} ensayo de Inhibición de liberación de IL-4- nM
 ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico	569,24	570,2	4,22		
 ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-dimetilaminometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico	626,29	627,28	3,73		
 ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-dimetilamino-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico	512,2	513,2	2,47		

ESTRUCTURA MOLECULAR & DENOMINACION	Peso Molecular	M+H Observado	Tiempo de Retención de HPLC	IC_{50} (Inhib. Enzimát.)- nM	IC_{50} ensayo de Inhibición de liberación de IL-4- nM
 1-{3-[2-(5-dimetilaminoetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1h-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol	453,2	454	1,87		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en la cual:

X es N, o C-R^7;

X^1 es N, o C-R^1;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo integrado por hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, acilamino opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$-, $(Y^1)(Y^2)N$-, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfinilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, aroilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aroilamino opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, arilalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, arilalquiloxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, arilsulfinilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalcoxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, heteroaroilo opcionalmente sustituido, heteroaroilamino opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente

sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilsulfonilcarbamoilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, halo, hidroxi, trifluorometilo, nitro, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, carboxi, o ciano; o R^5 y R^6, junto con los dos carbonos del doble enlace al cual están unidos, forman un anillo bencénico opcionalmente sustituido;

R^7 es hidrógeno, halo o alquilo opcionalmente sustituido, e

Y^1 e Y^2 son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o Y^1 e Y^2, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

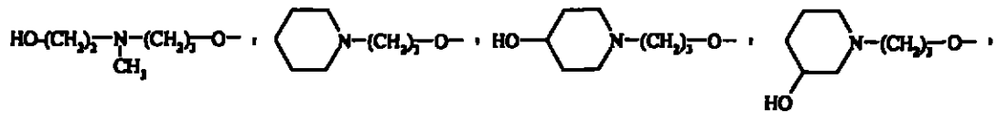
2. Un profármaco, bioisóstero de ácido, o sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la reivindicación 1, o un profármaco, o bioisóstero de ácido de dicha sal o solvato.

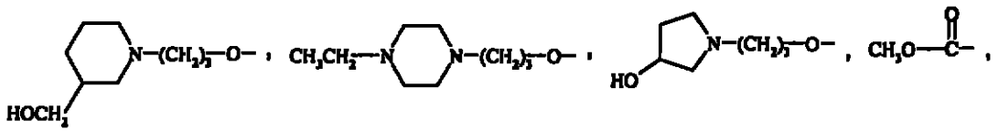
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 se seleccionan independientemente del grupo integrado por hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carboxi, halo o $(Y^1)(Y^2)NC(=O)$-, donde Y^1 e Y^2 son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, o Y^1 e Y^2, junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

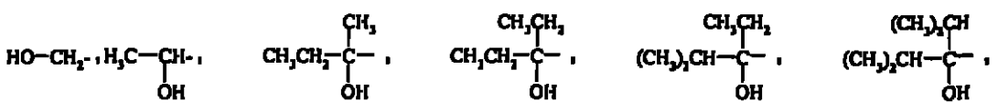
4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el cual X y X^1 son independientemente N, C-H, o C-halo; uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y R^6 es hidrógeno.

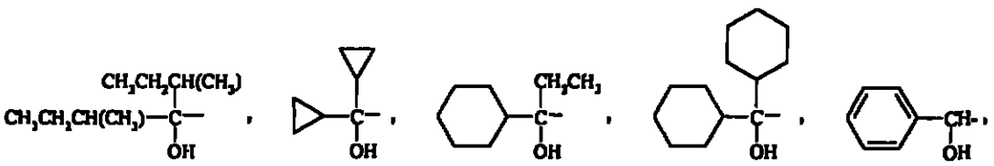
5. Un compuesto de la reivindicación 3, en el cual X^1 es C-H; X es N, C-Br o C-H.

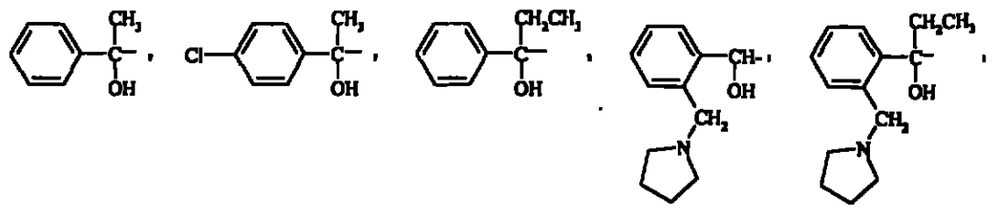
6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el cual uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y uno de R2 y R3 se selecciona del grupo integrado por hidrógeno, $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, CH_3-O- , $H_3C-\underset{CH_3}{\underset{|}{N}}-(CH_2)_3-O-$, $CH_3CH_2-\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{N}}-(CH_2)_3-O-$, $CH_2=CH-CH_2-\underset{CH_2CH=CH_2}{\underset{|}{N}}-(CH_2)_3-O-$,

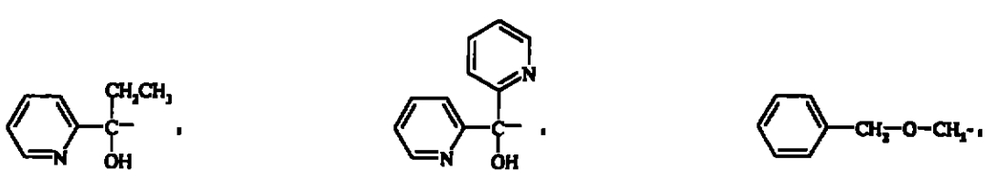


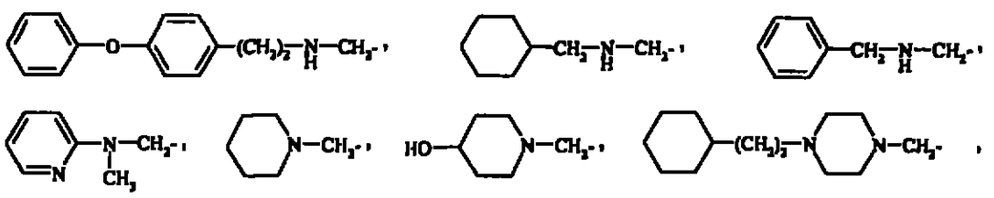






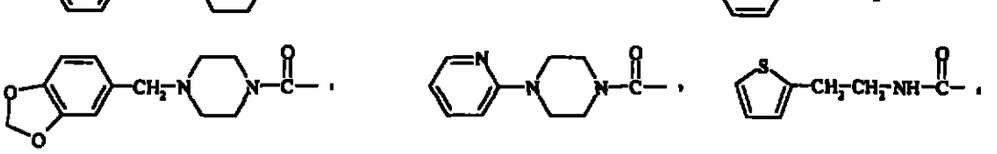


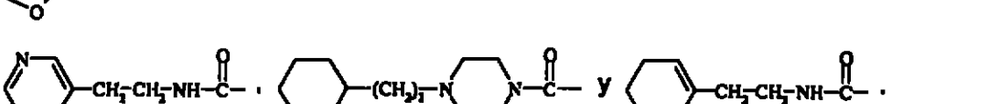






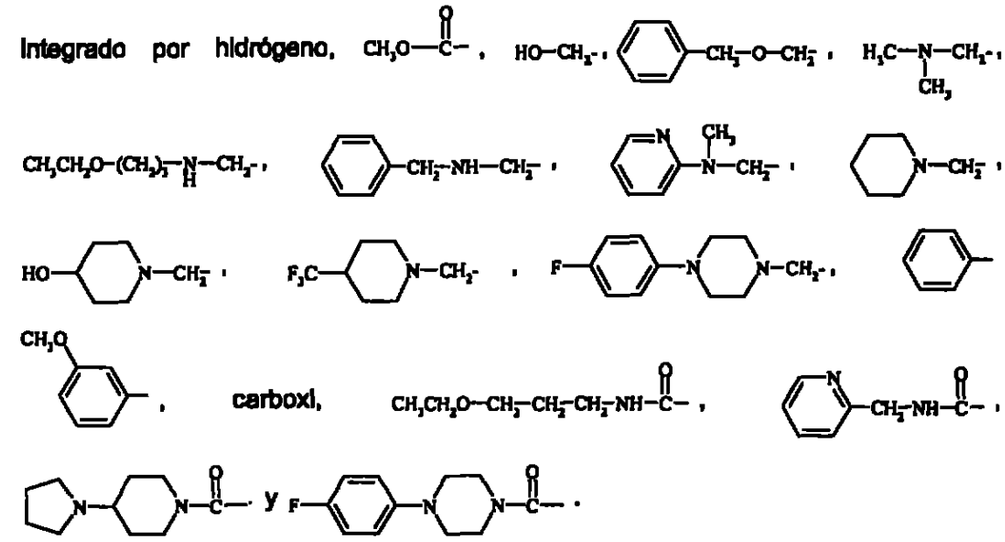
halo,





y

7. Un compuesto de la reivindicación 5, en el cual R^4 es hidrógeno;

8. Un compuesto de la reivindicación 6, en el cual R^5 se selecciona del grupo integrado por hidrógeno,  , carboxi,

9. Un profármaco, bioisóstero de ácido, o sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la reivindicación 7, o un profármaco, o bioisóstero de ácido de dicha sal o solvato.

10. Un compuesto de la reivindicación 7, el cual se selecciona del grupo integrado por:

2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol,

6-metoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol,

3-(6-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol,

6-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-benzoimidazol,

5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2c]pirazol-3-il)-indol,

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol,

6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol,

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol,

(1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-il)-metanol,

6-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-propoxi]-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol,

dimetil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina,

dietil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina,

dialil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amina,

1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-pirrolidin-3-ol,

2-(metil-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-amino)-etanol,
1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol,
1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol,
(1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-piperidin-3-il)-metanol,
1-{3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-iloxi]-propil}-pirrolidin-3-ol,
3-(5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il)-1H-benzo[4,5]teino[3,2-c]pirazol,
(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-carboxílico,
1-{3-[2-(5-dimetilaminoetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1h-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol,
ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-5-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico;
ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico;
ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-dimetilaminometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-indol-1-carboxílico; y
ter-butil éster del ácido 2-(1-ter-butoxicarbonil-5-dimetilaminometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-hidroxi-indol-1-carboxílico;
[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol,
fenil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol,
fenil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanona,
1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol,
(S)-1-fenil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-etanol,
1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ona,
1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol,
1-ciclohexil-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol, enantiómero 1,
1-piridin-2-il-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol,
2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol,
(R)-2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-butan-2-ol,
1-(2-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-propan-1-ol,
1-ter-butil éster 5-metil éster del ácido 3-(5-acetil-1-ter-butoxicarbonil-1H-indol-2-il)-tieno[3,2-c]pirazol-1,5-dicarboxílico,
metil éster del ácido 3-(5-acetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico,
ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico,
[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il]-metanona,

(3-etoxi-propil)-amida del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico,
metil éster del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico,
(piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-(5-hidroximetil-1H-indol-2-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-carboxílico,
5-bromo-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol,
metil éster del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico,
diciclopropil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanol,
(4-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona,
[4-(2-ciclohexil-etil)-piperazin-1-il]-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona,
(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico,
(2-ciclohex-1-enil-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico,
(2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico,
(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanona,
(2-piridin-3-il-etil)-amida del ácido 2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-carboxílico,
ciclohexilmetil-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-ilmetil]-amina,
5-[4-(4-cloro-bencil)-piperazin-1-ilmetil]-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol,
[2-(4-fenoxi-fenil)-etil]-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-ilmetil]-amina,
3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-c]pirazol,
1-{3-[2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-3-ol,
1-{3-[2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol,
2-(5-fenil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol,
1-(3-{2-[5-(3-metoxi-fenil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-iloxi}-propil)-piperidin-4-ol,
5-metoxi-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina,
3-bromo-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol,
{3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il}-metanol,
1-{3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil}-piperidin-4-ol,
2-{5-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il}-6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol,

metil-[3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil]-piridin-2-il-amina,
bencil-[3-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil]-amina,
6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-2-[5-(4-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol,
[2-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-5-il]-metanol,
1-{3-[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-iloxi]-propil}-piperidin-4-ol,
3-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
3-[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, y
[2-(5-benciloximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-di-piridin-2-il-metanol.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, el cual se selecciona del grupo integrado por:

1-{3-[6-(1-etil-1-hidroxi-propil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-ilmetil}-piperidin-4-ol,
3-[2-(5-dimetilaminometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
3-(2-{5-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-ilmetil]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il}-1H-indol-6-il)-pentan-3-ol,
3-[2-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
3-[2-(5-piperazin-1-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
3-{2-[5-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-il}-pentan-3-ol,
3-[2-(5-piridin-4-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
bis-(1-metil-piperidin-4-il)-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-metanol,
3-[2-(5-difluorometil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
4-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-piperidin-4-ol,
6-(4-fluoro-piperidin-4-il)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol,
2-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-butan-2-ol,
1-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-etanona,
3-[3-piperidin-4-il-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
3-[3-piridin-4-il-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
3-[3-morfolin-4-ilmetil-2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
4-[2-(1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-tetrahidro-piran-4-ol,

3-(2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-1H-indol-6-il)-pentan-3-ol,
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piridin-4-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
4-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-1H-indol-6-il]-tetrahidro-piran-4-ol,
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piperazin-1-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol,
2-(3-[6-(1-etil-1-hidroxi-propil)-1H-indol-2-il]-1H-tieno[3,2-c]pirazol-5-il)-tetrahidro-furan-3-carbonitrilo,
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-metil-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol, y
3-[2-(5-metoximetil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-3-piperidin-4-il-1H-indol-6-il]-pentan-3-ol.

12. Un profármaco, bioisóstero de ácido, o sal o solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la reivindicación 10 u 11, o un profármaco, o bioisóstero de ácido de dicha sal o solvato.

13. Un método para tratar a un paciente con una afección patológica relacionada con la sobreproducción de citoquina Th2 que comprende una etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la reivindicación 1.

14. Un método para tratar a un paciente con una afección patológica relacionada con la sobreproducción de citoquina Th2 que comprende una etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto de la reivindicación 10 u 11.

15. Un método de la reivindicación 13, en el cual dicha afección patológica es el asma.

16. Un producto farmacéutico que comprende un componente activo y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico, siendo dicho componente activo un compuesto de la reivindicación 1.

17. Un producto farmacéutico de la reivindicación 16, en el cual dicho componente activo es un compuesto de la reivindicación 9.

RESUMEN

Tienopirazoles, su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y sus usos farmacéuticos en el tratamiento de estados de enfermedad capaces de ser modulados por la inhibición de las proteína quinasas, en particular la tirosina quinasa inducible por interleuquina-2 (ITK).

PCT REQUEST

Duplicate of Original

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	US20030050WO
I	Title of Invention	THIENOPYRAZOLES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
II-5	Address	300 Somerset Corporate Boulevard Bridgewater, NJ 08807 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(908) 231-3800
II-9	Facsimile No.	(908) 231-2626
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	JURCAK, John, Gerald
III-1-5	Address	2431 13th Street Bethlehem, Pennsylvania 18020 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	BARRAGUE, Matthieu
III-2-5	Address	652 First Street, Apartment 4B Hoboken, New Jersey 07030 United States of America
III-2-6	State of nationality	FR
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	GILLESPY, Timothy, Alan
III-3-5	Address	42 Foxhill Lane Hillsborough, New Jersey 08844 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	EDWARDS, Michael, Louis
III-4-5	Address	31 Rolling Hill Drive Morristown, New Jersey 07960 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MUSICK, Kwon, Yon
III-5-5	Address	13 Hidden Pond Road Raritan, New Jersey 08869 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	WEINTRAUB, Phillip, Marvin
III-6-5	Address	33 Casale Drive South Warren, New Jersey 07059 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	DU, Yan
III-7-5	Address	23 Sterling Drive Bridgewater, New Jersey 08807 United States of America
III-7-6	State of nationality	CN
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	DHARANIPRAGADA, Ramalinga, M.
III-8-5	Address	805 Taggert Drive Belle Mead, New Jersey 08502 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
III-9	Applicant and/or inventor	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	PARKAR, Ashfaq, Ahmed
III-9-5	Address	141 Dunellen Avenue Piscataway, New Jersey 08854 United States of America
III-9-6	State of nationality	GB
III-9-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Duplicate of Original

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	WANG, George, G.
IV-1-2	Address	AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. Route 202-206 P.O. Box 6800 Bridgewater, New Jersey 08807-0800 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(908) 231-2843
IV-1-4	Facsimile No.	(908) 231-2626
IV-1-5	e-mail	george.wang@aventis.com
IV-1-6	Agent's registration No.	41419
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BARNEY,Charlotte, L.(35060); BOLCSAK,James, W.(39912); COPPOLA,William, C.(41686); DAHLING,Gerald, V.(29632); DARKES,Paul, R.(33862); DOLAN,Peter, L.(46307); DUBBERLEY,F., Aaron(41001); GERMAN,Joel, B.(48676); GUPTA,Balaram(40009); KIRK,Joseph, P., Jr.(36844); KNIGHT,Julie, Anne(48867); KRUPEN,Karen, I.(34647); KURYS,Barbara, E.(34650); LIN,Jiang(51065); MARTIN,Lawrence, L.(46902); MOON,Carolyn, D.(33022); NELLIGAN,Mark, C.(36389); NEWMAN,Irving(22638); OEHLER,Ross, J.(33270); PARKER,Raymond, S., III(34893); STRUPCZEWSKI,Joseph, T.(50903)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

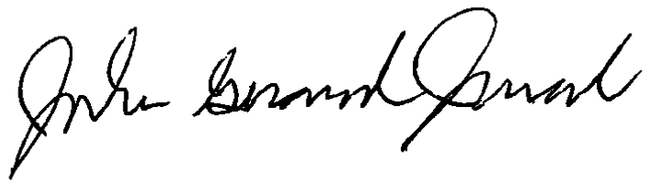
PCT REQUEST

Duplicate of Original

VI-1	**Priority claim of earlier national application**		
VI-1-1	Filing date	08 September 2003 (08.09.2003)	
VI-1-2	Number	60/501,159	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

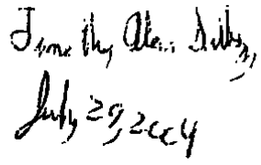
VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/501,159 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from JURCAK, John, Gerald to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 25 September 2003 (25.09.2003)
VIII-3-1(iv)		an assignment from BARRAGUE, Matthieu to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 30 September 2003 (30.09.2003)
VIII-3-1(iv)		an assignment from GILLESPY, Timothy, Alan to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 25 September 2003 (25.09.2003)
VIII-3-1(iv)		an assignment from EDWARDS, Michael, Louis to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 01 October 2003 (01.10.2003)
VIII-3-1(iv)		an assignment from MUSICK, Kwon, Yon to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 25 September 2003 (25.09.2003)
VIII-3-1(iv)		an assignment from WEINTRAUB, Phillip, Marvin to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 25 September 2003 (25.09.2003)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DU, Yan to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 25 September 2003 (25.09.2003)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DHARANIPRAGADA, Ramalinga, M. to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 01 October 2003 (01.10.2003)
VIII-3-1(iv)		an assignment from PARKAR, Ashfaq, Ahmed to AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., dated 22 July 2004 (22.07.2004)
VIII-3-1(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	JURCAK, John, Gerald
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Bethlehem, Pennsylvania
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	2431 13th Street Bethlehem, PA 18020 United States of America
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	BARRAGUE, Matthieu
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Hoboken, New Jersey
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	652 First Street, Apartment 4B Hoboken, NJ 07030 United States of America
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	FR
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	07.29.04
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	GILLESPY, Timothy, Alan
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Hillsborough, New Jersey
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	42 Foxhill Lane Hillsborough, NJ 08844 United States of America
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	July 29, 2004

PCT REQUEST

Duplicate of Original

VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	EDWARDS, Michael, Louis
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Morristown, New Jersey
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	31 Rolling Hill Drive Morristown, NJ 07960 United States of America
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	Michael Louis Edwards
VIII-4-1-4-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	7/29/04
VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	MUSICK, Kwon, Yon
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Raritan, New Jersey
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	13 Hidden Pond Road Raritan, NJ 08869 United States of America
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	July 29, 04

PCT REQUEST

Duplicate of Original

VIII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	WEINTRAUB, Phillip, Marvin
VIII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Warren, New Jersey
VIII-4-1-6-3	Mailing address:	33 Casale Drive South Warren, NJ 07059 United States of America
VIII-4-1-6-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-6-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	P M Weintraub
VIII-4-1-6-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	7/29/04
VIII-4-1-7-1	Name (LAST, First)	DU, Yan
VIII-4-1-7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Bridgewater, New Jersey
VIII-4-1-7-3	Mailing address:	23 Sterling Drive Bridgewater, NJ 08807 United States of America
VIII-4-1-7-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-7-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	Yan Du
VIII-4-1-7-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	7/29/04

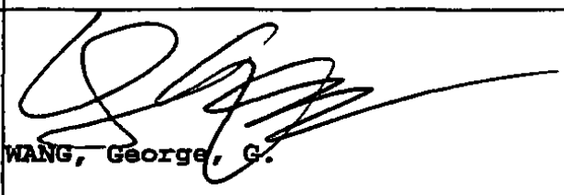
PCT REQUEST

Duplicate of Original

VIII-4-1-8-1	Name (LAST, First)	DHARANIPRAGADA, Ramalinga, M.
VIII-4-1-8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Belle Mead, New Jersey
VIII-4-1-8-3	Mailing address:	805 Taggert Drive Belle Mead, NJ 08502 United States of America
VIII-4-1-8-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-8-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	D. Ramalinga 7/29/04
VIII-4-1-8-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	
VIII-4-1-9-1	Name (LAST, First)	PARKAR, Ashfaq, Ahmed
VIII-4-1-9-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Piscataway, New Jersey
VIII-4-1-9-3	Mailing address:	141 Dunellen Avenue Piscataway, NJ 08854 United States of America
VIII-4-1-9-4	Citizenship:	GB
VIII-4-1-9-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	Ashfaq Parkar 7/29/04
VIII-4-1-9-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	13	✓
IX-2	Description	155	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	1	-
IX-7	TOTAL	179	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	WANG, George, G.	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)		
X-2-2	Name of signatory		
X-2-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

PCT REQUEST

Duplicate of Original

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

WO 2006/020179 PCT/US2004/023814

Dr the attorney of
Dr Paul Irvine

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

J.B.

To:

WANG, George, G.
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

JAN 2006
PATENT DEPT.

Date of mailing *(day/month/year)*
14 April 2005 (14.04.2005)

COMPUTER ENTERED
1/27/06

Applicant's or agent's file reference
US20030050WO

IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2004/023814	23 July 2004 (23.07.2004)	08 September 2003 (08.09.2003)

Applicant
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC, et al

1. ATTENTION: For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does apply, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
24 March 2005 (24.03.2005)

CH

In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

LU, SE, TZ, UG, ZM

In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 20 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Authorized officer
Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No.+41 22 338 89 95

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WANG, George, G.
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 02 March 2005 (02.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference US20030050WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2004/023814	International filing date (day/month/year) 23 July 2004 (23.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
JURCAK, John, Gerald 2431 13th Street Bethlehem, PA 18020 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [X] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
JURCAK, John, Gerard 2431 13th Street Bethlehem, PA 18020 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No. (41-22) 338.89.95

Authorized officer
Odile ALIU (Fax 338-8995)
Telephone No. (41-22) 338 9934

006620065

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

WANG, George, G.
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
02 March 2005 (02.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference	
US20030050WO	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US2004/023814	23 July 2004 (23.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
WEINTRAUB, Phillip, Marvin 33 Casale Drive South Warren, NJ 07059 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [X] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
WEINTRAUB, Phillip, Marvin 33 Casale Drive South Warren, NJ 07059 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Odile ALIU (Fax 338-8995)
Facsimile No. (41-22) 338.89.95	Telephone No. (41-22) 338 9934

PATENT COOPERATION TREAT

From the INTERNATIONAL BUREAU

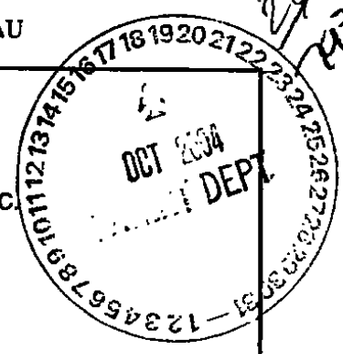
PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

WANG, George, G.
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE



Date of mailing *(day/month/year)* 05 October 2004 (05.10.2004)	
Applicant's or agent's file reference US20030050WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US04/023814	International filing date *(day/month/year)* 23 July 2004 (23.07.2004)
International publication date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)* 08 September 2003 (08.09.2003)
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* **The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*) appearing** next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a **priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
08 September 2003 (08.09.2003)	60/501,159	US	23 September 2004 (23.09.2004)

DUE comments

10/18-04

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Maoui Mohamed
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Facsimile No. +41 22 338 89 95 Telephone No. +41 22 338 8387

399
CAD
2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06022831 00000000 Folios: 399
Fecha (AMD): 2006-03-07 17:16:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 18.640
FECHA : MARZO 7 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48485285	07/03/2006	926,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463.000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

300

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 06020831 00000000 Folios: 299
Fecha (AMD): 2006-03-07 17:16:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 376 FASE RECI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

299

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
-Descripción de la invención.	( )	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(X)
COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )	( )	(X)
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 22831
	Solicitud internacional	US2004/023814
	Fecha inicio fase nacional	08/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6537

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
jramos 16 JUN. 2006