

Q.T



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-74315

**TITULO: DERIVADOS 1H- TIENO (2,3-c) PIRAZOL ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE QUINASA**

SOLICITANTE: PHARMACIA ITALIA S.p.A

DIRECCIÓN: Via SS 156 Km 50, I-04100 Latina, Italia.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Julio 28 de 2006

P2006/000182

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-074315- -00000-0000

Fec: 2006-07-23 17:23:26 Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTE Y II
Cve: 379 FASE NACIONAL II

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-09-06.

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA ITALIA S.p.A.

Dirección: Via SS 156 Km. 50, I-04100 Latina, Italia.

Nacionalidad o Domicilio: ITALIANA

Lugar de Constitución: Italia

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

PCT (86)

3

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/001021

Fecha Febrero 2, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/074922

Fecha Agosto 18, 2005

4

Título (54) DERIVADOS 1H-TIENO[2,3-c]PIRAZOL UTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4162, A61P 35/00, 31/12, 25/28, 17/06, 19/02, 9/10.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 3, 2004

(31) Número de Solicitud

60/541.452

5

Comprobante de pago No. 06-56.521

Fecha 25 de julio de 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso,

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

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 depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/001021

DANIELE FANCELLI
Via Montecuccoli, 8
I-20147 Milán,
Italia
Nacionalidad: Italiana

SIMONA BINDI
Via Dei Vanni, 3
I-50142 Firenze,
Italia
Nacionalidad: Italiana

MARIO VARASI
Via Moncucco, 24/A
I-20142 Milán
Italia
Nacionalidad: Italiana

PAOLA VIANELLO
Via Trebazio, 6
I-20145 Milán
Italia
Nacionalidad: Italiana

SERGIO VIOGLIO
Via delle Genziane, 10
I-20095 Cusano Milanino
Italia
Nacionalidad: Italiana

DANIA TESEI
Via Montecarpegna, 18
I-60127 Ancona
Italia
Nacionalidad: Italiana

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-074315-00000-0000
Fec: 2006-07-26 17:23:26 Dep. 2020 NUECREACIONE
Itz: 11 PATENTE
Ers: 379 FASE NACIONAL II

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 36,521
FECHA : JUL 10 25 DE 2006

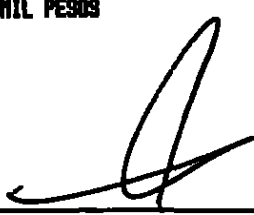
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198869	25/07/2006	3,867,000.

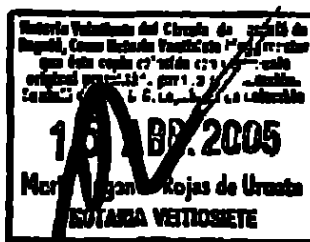
***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
0005-01-01 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. _____



TRADUCCION OFICIAL No. 04-398

Efectuada el día 30 de noviembre de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PHARMACIA ITALIA S.P.A. a Carlos R. Olarte, y/o James Ian Raisbeck y/o Ana María Friari, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Apoderado Autorizado, 5 de octubre de 2004.

EL SUSCRITO KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Egham, Surrey, debidamente admitido y juramentado por ejercer en Egham, Surrey.

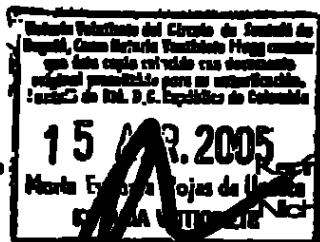
POR EL PRESENTE CERTIFICA Y ATESTIGUA:

Que las firmas de documento anexo son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial en Town of Egham a los 13 días del mes de noviembre de 2004.

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 89.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DICCIONARIO

APOSTILLA



Solicitors • Commissioners for Letters • Notaries Public

Kenneth Greenwood - Notary Public

Nicholas D. Jamieson - Notary Public

47A HIGH STREET
EGHAM • SURREY
TW20 9ES
Telephone - 01784 432282

Conveyancer
Francis Botha

FAX No. 01784-431984 DX 53100 Egham

Our Ref

Your Ref

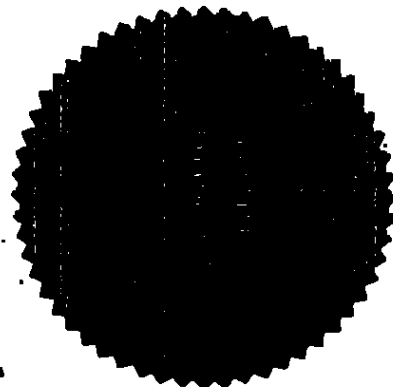
Date

I, **KENNETH GREENWOOD**, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

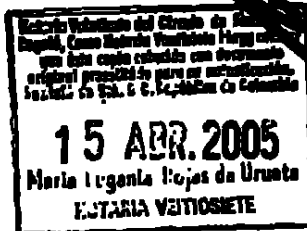
THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this *1st* day of *November* Two
Thousand and Four



**NOTARY PUBLIC.
MY COMMISSION IS PERMANENT**

862)



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

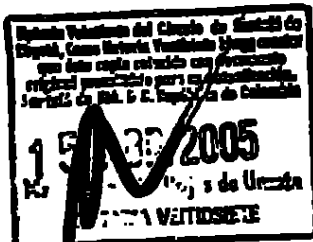
Certified/Attesté

5. at London/Londres
6. the/le 02 November 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G547093**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Johnson



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the



PC27270/700156
CO-2

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PHARMACIA ITALIA S.P.A.,
a corporation organized under the laws of
Italy
located in
Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan, Italy

declares that it hereby grants to

**CARLOS R. OLARTE,
J. IAN RAISBECK y
ANA MARIA PRIERO**

a full and sufficient power of attorney to apply to
the proper national officers and authorities for the
issue of: Patents, Utility Models and
Industrial Designs

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects
stated, to file petitions, prepare descriptions, make
protests, declarations, appeals and objections, pay
imposts, apply for certifications, receive documents
and securities, abandon applications and collect
refunds. To the said mandatories sufficient power
is granted hereby to receive notifications for and on
behalf of the Company, to confer powers on those
who are to represent the company judicially and
extrajudicially, to answer in court in the matter of
all claims and demands that may be presented in
connection with the marks, and to do everything
that may be required, before administrative or
judicial officers of any class giving them likewise
power to substitute these presents and revoke such
substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York,
USA

Dated 05 October 2004

PHARMACIA ITALIA S.P.A.


GROVER F. FULLER, JR.
AUTHORIZED ATTORNEY

PODER

La abajo firmada

PHARMACIA ITALIA S.P.A.

domicilada en

**Via Robert Koch 1.2, I-20152 Milan,
Italia.**

declara por el presente otorgar a

**CARLOS R. OLARTE,
J. IAN RAISBECK y
ANA MARIA PRIERO**

poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan,
la obtención de: Patentes, Modelos de
Utilidad y Diseños Industriales

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
documentos y valores, desistir y percibir. Se
concede a los expresados mandatorios poder
bastante para recibir notificaciones a nombre de la
compañía, otorgar poderes a quienes vayan a
representar a la compañía judicial y
extrajudicialmente, responder en juicio a todas las
reclamaciones o demandas que por motivo de las
marcas se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso
necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, New York, USA

a los 5 días de Octubre de 2004

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 August 2005 (18.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/074922 A1

(51) International Patent Classification²: A61K 31/4162,
A61P 35/00, 31/12, 25/28, 17/06, 19/02, 9/10

(74) Agent: MODIANO, Micaela, Nadia; Modiano Josef
Pisanty & Staub, Biederstrasse 3, 80469 München (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/001021

(22) International Filing Date: 2 February 2005 (02.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/541,452 3 February 2004 (03.02.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA ITALIA S.P.A. [IT/IT]; Via Robert Koch, 12,
I-20152 Milano (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FANCELLI,
Daniele [IT/IT]; Via Montecuccoli 8, I-20147 Milano
(IT). BINDI, Simona [IT/IT]; Via Dei Vanni, 3, I-50142
Firenze (IT). VARASI, Mario [IT/IT]; Via Moncucco,
24/A, I-20142 Milano (IT). VIANELLO, Paola [IT/IT];
Via Trebazio, 6, I-20145 Milano (IT). VIOGLIO, Sergio
[IT/IT]; Via delle Genziane, 10, I-30095 Cusano Milanino
(IT). TESEI, Daniele [IT/IT]; Via Montecarpegna, 18,
I-60127 Ancona (IT).

(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,
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, IS, IT, LT, 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).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: 1H-THIENO[2,3-c]PYRAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: Thieno[2,3-c]pyrazole derivatives of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, as defined in the
specification, process for their preparation and pharmaceutical compositions comprising them are disclosed; the compounds of the
formula (I) are useful in the treatment of diseases associated with a hyperactive protein kinase activity, like cancer.

WO 2005/074922 A1

5

TITLE OF THE INVENTION**1H-THIENO[2,3-c]PYRAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS KINASE INHIBITORS****BACKGROUND OF THE INVENTION****10 Field of the Invention**

The present invention relates to thieno-pyrazole derivatives, to a process for their preparation, to pharmaceutical compositions comprising them, and to their use as therapeutic agents, particularly in the treatment of cancer and cell proliferation disorders.

15 Discussion of the Background

The malfunctioning of protein kinases (PKs) is the hallmark of numerous diseases. A large share of the oncogenes and proto-oncogenes involved in human cancers code for PKs. The enhanced activities of PKs are also implicated in many non-malignant diseases, such as benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis, glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

PKs are also implicated in inflammatory conditions and in the multiplication of viruses and parasites. PKs may also play a major role in the pathogenesis and development of neurodegenerative disorders.

25 For a general reference to PKs malfunctioning or dysregulation see, for instance, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 - 485.

Among the several protein kinases known in the art as being implicated in the growth of cancer cells are Aurora kinases, in particular Aurora-2.

30 Aurora-2 was found to be over-expressed in a number of different tumor types. Its gene locus maps at 20q13, a chromosomal region frequently amplified in many cancers, including breast [Cancer Res. 1999, 59(9), 2041-4] and colon.

20q13 amplification correlates with poor prognosis in patients with node-negative breast cancer and increased Aurora-2 expression is indicative of poor prognosis and decreased survival time in bladder cancer patients [J. Natl. Cancer Inst., 2002, 94(17), 1320-

9]. For a general reference to Aurora-2 role in the abnormal centrosome function in cancer see also Molecular Cancer Therapeutics, 2003, 2, 589 – 595 and Curr. Opin. Genet. & Dev. 2004, 14(1), 28 – 36.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an object of the invention to provide compounds, which are useful in therapy as agents against a host of diseases caused by and/or associated to a dysregulated protein kinase activity and, more particularly, Aurora kinases activity.

It is another object to provide compounds, which are endowed with protein kinase inhibiting activity and, more particularly, Aurora kinases inhibiting activity.

10

The present inventors have now discovered that some thieno-pyrazole compounds, and derivatives thereof, are endowed with protein kinase inhibiting activity, e.g. Aurora kinases inhibiting activity.

More specifically, the compounds of this invention are useful in the treatment of a variety of cancers including, but not limited to: carcinoma such as bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer, esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate, and skin, including squamous cell carcinoma; hematopoietic tumors of lymphoid lineage, including leukemia, acute lymphocytic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, hairy cell lymphoma and Burkett's lymphoma; hematopoietic tumors of myeloid lineage, including acute and chronic myelogenous leukemias, myelodysplastic syndrome and promyelocytic leukemia; tumors of mesenchymal origin, including fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma; tumors of the central and peripheral nervous system, including astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas; other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthoma, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma.

15

20

25

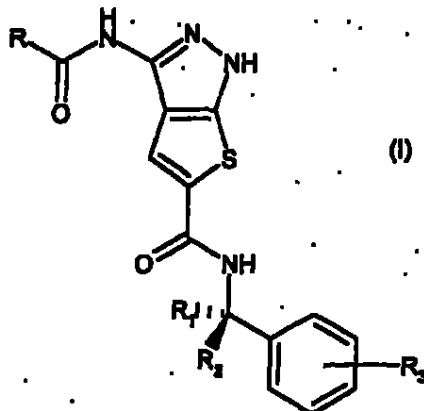
30

Due to the key role of PKs and Aurora kinases in the regulation of cellular proliferation, these thieno-pyrazole derivatives are also useful in the treatment of a variety of cell proliferative disorders such as, for instance, benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.

Accordingly, in a first embodiment, the present invention provides a method for treating cell proliferative disorders caused by and/or associated with an altered protein kinase

12

activity, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I)

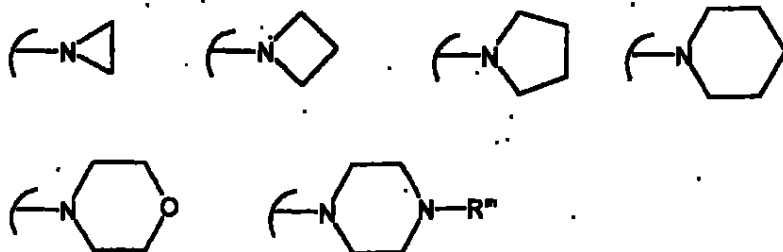


wherein

5 R is an optionally substituted aryl or heteroaryl group;

R₁ and R₂ represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom, a straight or branched C₁-C₃ alkyl or a group -CONH₂ or -CH₂NR'R'' or, taken together with the carbon atom to which they are bonded, R₁ and R₂ may form a C₂-C₃ cycloalkyl group; with the proviso that at least one of R₁ and R₂ is other than a hydrogen atom;

10 R' and R'' represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C₁-C₃ alkyl group or, taken together with the nitrogen atom to which they are bonded, R' and R'' may form a heterocyclic ring of formula



wherein R'' is a hydrogen atom or a straight or branched C₁-C₃ alkyl group;

15 R₃ is a hydrogen or halogen atom or a group selected from hydroxy, cyano, straight or branched C₁-C₃ alkyl or C₁-C₃ alkoxy;

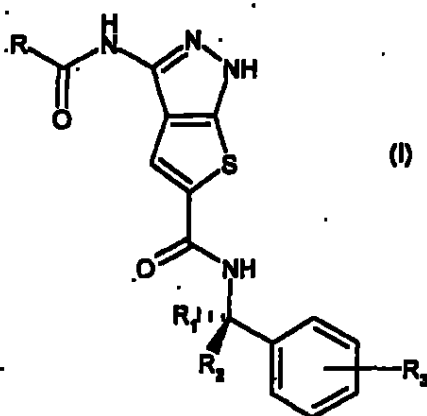
or isomers, tautomers, carriers, metabolites, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The above method enables treatment of cell proliferative disorders caused by and/or associated with altered Aurora kinases activity.

In a preferred embodiment of the method described above, the cell proliferative disorder is cancer.

- 5 Specific types of cancer that may be treated include carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthoma, thyroid follicular cancer, and Kaposi's sarcoma.

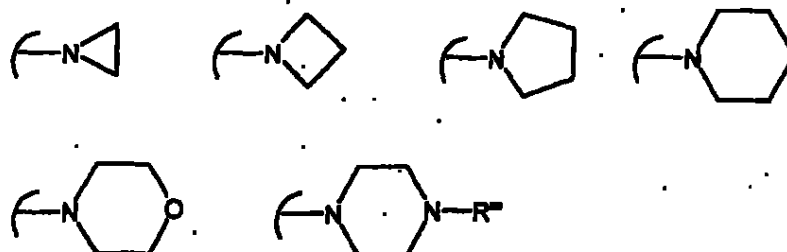
- 10 The present invention also provides a compound of formula (I)



wherein

R is an optionally substituted aryl or heteroaryl group;

- 15 R₁ and R₂ represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom, a straight or branched C₁-C₃ alkyl or a group -CONH₂ or -CH₂NR'R'' or, taken together with the carbon atom to which they are bonded, R₁ and R₂ may form a C₂-C₆ cycloalkyl group; with the proviso that at least one of R₁ and R₂ is other than a hydrogen atom;
- 20 R' and R'' represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C₁-C₃ alkyl group or, taken together with the nitrogen atom to which they are bonded, R' and R'' may form a heterocyclic ring of formula



wherein R'' is a hydrogen atom or a straight or branched C_1 - C_3 alkyl group;

R_3 is a hydrogen or halogen atom or a group selected from hydroxy, cyano, straight or branched C_1 - C_3 alkyl or C_1 - C_3 alkoxy;

5 or isomers, tautomers, carriers, metabolites, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also includes methods of synthesizing the thieno-pyrazole compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts, as well as the pharmaceutical compositions comprising them.

10 A more complete appreciation of the invention and many of the attendant advantages thereof will be readily obtained as the same becomes better understood by reference to the following detailed description.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 Several heterocyclic compounds are known in the art as protein kinase inhibitors. As an example, 2-carboxamido-pyrazole and 2-ureido-pyrazole derivatives have been disclosed as protein kinase inhibitors in the international patent applications WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 and WO 02/70515, all in the name of the applicant itself.

Fused bicyclic compounds comprising pyrazole moieties and possessing kinase inhibitory activity have been also disclosed in WO 00/89848, WO 02/12242, WO 03/028720, WO 20 03/097810 as well as in WO2004007504 and WO2004013148 applications (respectively claiming priority from US 60/398,174 of July 17, 2002; and US 60/398,121 of July 25, 2002) all in the name of the applicant itself.

In addition, 5-phenylsulfonyl-thieno[2,3-c]pyrazole derivatives are also known in the art as synthetic intermediates for the preparation of more complex heterocyclic structures, as reported in Monatshefte für Chemie 128, 887-898 (1997).

25 The compounds of the present invention fall within the scope of the general formula of the aforementioned WO2004013148 but are not specifically exemplified therein.

15

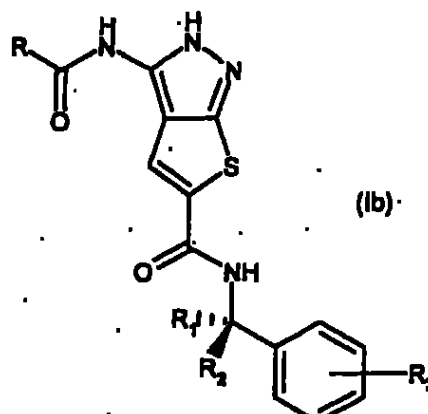
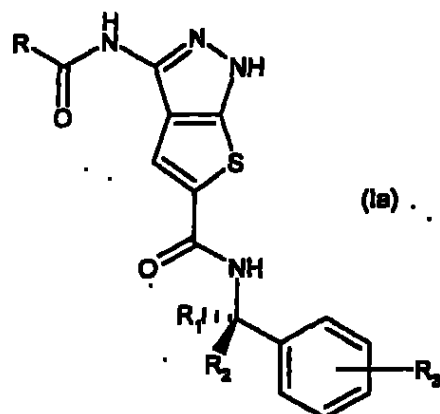
The compounds of formula (I) of the invention have asymmetric carbon atoms and may therefore exist as individual optical isomers, as racemic mixtures or as any other mixture comprising a majority of one of the two optical isomers, which are all to be intended as within the scope of the present invention.

- 5 Likewise, the use as an antitumor agent of all the possible isomers and their admixtures and of both the metabolites and the pharmaceutically acceptable bio-precursors (otherwise referred to as pro-drugs) of the compounds of formula (I) are also within the scope of the present invention.

- 10 Prodrugs are any covalently bonded compounds, which release the active parent drug, according to formula (I), in vivo.

In cases when compounds may exist in tautomeric forms, each form is contemplated as being included within this invention whether existing in equilibrium or predominantly in one form.

- 15 As such, unless otherwise provided, when only one of the following tautomeric forms of formula (Ia) or (Ib) is indicated, the remaining one has still to be intended as comprised within the scope of the invention:



- 20 In the present description, unless otherwise specified, with the term aryl group we intend any aromatic carbocyclic ring system of 1 or 2 ring moieties, either fused or linked to each other through a single bond, for instance including phenyl, *o*- or *p*-naphthyl or biphenyl groups.

With the term heteroaryl we intend any aromatic heterocyclic ring which may comprise an optionally benzocondensed 5 or 6 membered heterocycle with from 1 to 3 heteroatoms selected among N, O or S.

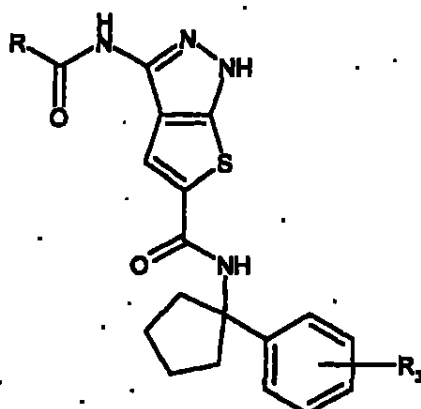
Non limiting examples of heteroaryl groups according to the invention may thus include, for instance, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, phenyl-pyrrolyl, furyl, phenyl-furyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, thienyl, benzothienyl, isoindolyl, benzimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, 1,2,3-triazolyl, 1-phenyl-
 5 1,2,3-triazolyl, and the like.

With the term straight or branched C₁-C₃ alkyl or C₁-C₃ alkoxy we intend any of the groups such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, n-propoxy and isopropoxy.

With the term halogen atom we intend a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

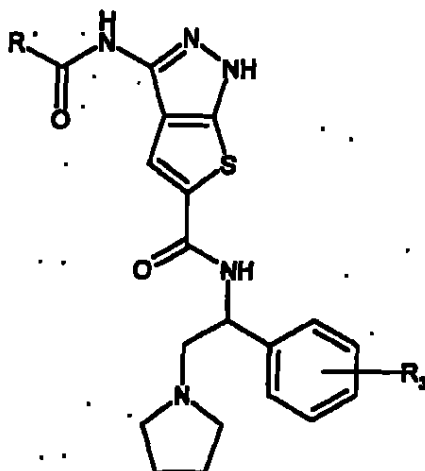
With the term C₃-C₆ cycloalkyl we intend any group such as cyclopropyl, cyclobutyl,
 10 cyclopentyl or cyclohexyl.

Clearly, as these same cycloalkyl groups may be formed when R₁ and R₂ are taken together with the carbon atom to which they are attached, cyclic spiro compounds may be thus obtained. Just as an example, when R₁ and R₂ together form a cyclopentyl group, derivatives having the following general formula are herewith considered:



15

When considering derivatives of formula (I) wherein R₁ or R₂ represents a group -CH₂NR'R'' and R' and R'' are linked together with the nitrogen atom to which they are attached, heterocyclic moieties may be thus formed as per the general formula. Just as an example, by considering R₁ as hydrogen and R₂ as a group -CH₂NR'R'' with R' and R'' linked together so as to form a pyrrolidinyl-1-yl group, compounds having the following general
 20 formula formula are herewith considered:



From all of the above, it is clear to the skilled man that the compounds of formula (I) of the invention are characterized by the presence of a moiety, hereinafter simply referred to as benzylamino moiety, wherein the methylene group is necessarily substituted by at least one of the groups R_1 and R_2 which is different from hydrogen.

According to the meanings provided to R_1 , any of the above aryl or heteroaryl groups may be optionally further substituted in any of their free positions by one or more groups, for instance 1 to 6 groups, selected from: halogen, nitro, carboxy, cyano, alkyl, polyfluorinated alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl; aryl, heterocyclyl, alkyl-heterocyclyl, heterocyclyl-alkyl, amino-alkyl, amino groups and derivatives thereof such as, for instance, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, ureido, alkylureido or arylureido; carbonylamino groups and derivatives thereof such as, for instance, formylamino, alkylcarbonylamino, alkenylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino; hydroxy groups and derivatives thereof such as, for instance, alkoxy, polyfluorinated alkoxy, aryloxy, heterocyclyloxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, cycloalkenylloxy or alkylideneaminoxyl; carbonyl groups and derivatives thereof such as, for instance, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, cycloalkylloxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl; sulfated derivatives such as, for instance, alkylthio, arylthio, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, arylsulfonyloxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl.

In their turn, whenever appropriate, each of the above substituents may be further substituted by one or more of the aforementioned groups.

18

With the term alkyl or alkoxy group we intend, unless otherwise provided, any straight or branched C₁-C₆ alkyl or alkoxy group, hence comprehensive of the aforementioned C₁-C₆ alkyl or alkoxy groups and also comprising n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, n-hexyloxy, and the like.

5 With the term alkenyl or alkynyl group we intend, unless otherwise provided, any unsaturated straight or branched C₂-C₆ alkenyl or alkynyl group such as, for instance, vinyl, allyl, 1-propenyl, isopropenyl, 1-, 2- or 3-butenyl, pentenyl, hexenyl, ethynyl, 1- or 2-propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, and the like.

10 With the term polyfluorinated alkyl or alkoxy we intend any straight or branched C₁-C₆ alkyl or alkoxy group as above defined, wherein more than one hydrogen atom is replaced by fluorine atoms such as, for instance, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethoxy, 1,2-difluoroethyl, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropyl-2-yl, and the like.

15 With the term heterocycle, heterocyclyl or heterocyclic group we also intend an optionally benzocondensed 4 to 7 membered heterocycle, hence encompassing aromatic heterocyclic groups also known as heteroaryl groups, either saturated or partially unsaturated, with from 1 to 3 heteroatoms selected among N, O and S.

20 Examples of these 4 or 7 membered heterocyclic groups are, for instance, 1,3-dioxolene, pyran, pyrrolidine, pyrroline, imidazoline, imidazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydrofuran, hexamethylenimine, 1,4-hexahydrodiazepine, azetidine, and the like.

With the term cycloalkenyl we intend any of the aforementioned C₃-C₆ cycloalkyl groups further comprising a double bond such as, for instance, 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 1-cyclohexen-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-1-yl, and the like.

25 From all of the above, it is clear to the skilled man that any group which name has been identified as a composite name such as, for instance, cycloalkylalkyl, arylalkyl, heterocyclylalkyl, alkylthio, aryloxy, arylalkyloxy, alkylcarbonyloxy and the like, has to be intended as conventionally construed from the parts to which they derive. So far, as an example, the term alkoxy-heterocyclyl-alkyl stands for a straight or branched alkyl group substituted by a heterocycle further substituted by alkoxy, wherein alkyl, heterocycle and alkoxy are as above defined. Likewise, the term alkyl-heterocyclioxy stands for a
30 heterocyclioxy group further substituted by alkyl.

The term "pharmaceutically acceptable salts" embraces salts commonly used to form alkali metal salts and to form addition salts of free acids or free bases. The nature of the salt is not critical, provided that it is pharmaceutically acceptable. Suitable pharmaceutically

acceptable acid addition salts of the compounds of the present invention may be prepared from an inorganic or organic acid. Examples of such inorganic acids are hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, carbonic, sulfuric, and phosphoric acid. Appropriate organic acids may be selected from aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, arylaliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulfonic classes of organic acids, examples of which are formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic, aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamolic), methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic, toluenesulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, sulfanilic, stearic, cyclohexylaminosulfonic, alginic, hydroxybutyric, galactaric and galacturonic acid. Suitable pharmaceutically acceptable base addition salts of the compounds of the present invention include metallic salts made from aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc or organic salts made from N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methyl-glucamine) and procaine. All of these salts may be prepared by conventional means from the corresponding compounds of the present invention, for instance by reacting them with the appropriate acid or base.

A preferred class of compounds of the invention is represented by the derivatives of formula (I) wherein R is a group, optionally further substituted, selected from thienyl, furyl, pyrrolyl and phenyl.

More preferably, within the above class, are the derivatives of formula (I) wherein R is thienyl, furyl, pyrrolyl, N-methyl-pyrrolyl, phenyl and phenyl substituted by halogen atoms, heterocycles, amino-alkyl groups, heterocycloxy or heterocyclylalkyl groups.

Even more preferably, within the above class of compounds of formula (I), R is selected from 2-thienyl, 2-furyl, 1-methyl-pyrrolyl-2-yl, phenyl, 4-fluorophenyl, 4-(1-methyl-piperidyl-4-yloxy)phenyl, 4-(1-methyl-piperazinyl-4-yl)phenyl, 4-(1-methyl-piperazinyl-4-yl-methyl)phenyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)methyl-phenyl, 4-(piperidin-1-yl)methyl-phenyl, 4-(1-methyl-piperazin-4-yl)methyl-phenyl, 4-(morpholino-1-yl)methyl-phenyl, 4-(alkylamino)methyl-phenyl, 4-(dialkylamino)methyl-phenyl or 4-(morpholino-4-yl)phenyl.

Another preferred class of compounds of the invention is represented by the derivatives of formula (I) wherein one of R_1 and R_2 is a hydrogen atom or a methyl group and the remaining one of R_1 and R_2 is methyl, ethyl or a group $-CH_2NR'R''$ wherein R' and R'' are as set forth above.

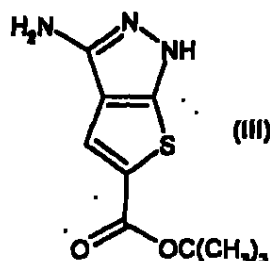
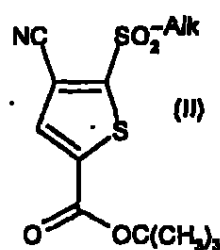
Another preferred class of compounds of the invention is represented by the derivatives of formula (I) wherein R_1 and R_2 , together with the carbon atom to which they are attached, form a C_3 - C_5 cycloalkyl group and, even more preferably, cyclopropyl or cyclopentyl.

Another preferred class of compounds of the invention is represented by the derivatives of formula (I) wherein R , R_1 and R_2 are as set forth above and R_3 represents a hydrogen, fluorine or chlorine atom, or a group selected from hydroxy, methoxy or cyano.

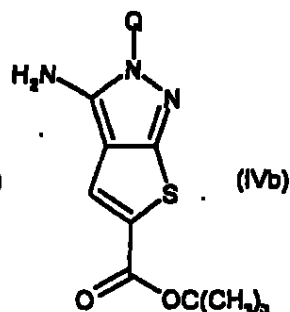
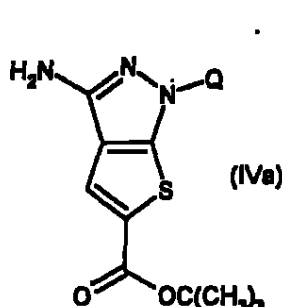
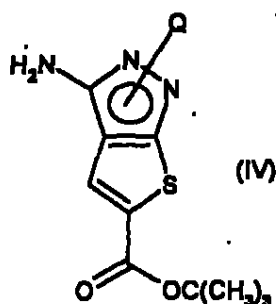
For a reference to any specific compound of formula (I) of the invention, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt, see the following experimental section.

As formerly indicated, a further object of the present invention is represented by the process for preparing the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, which process comprises:

a) reacting a compound of formula (II), wherein Alk stands for a lower alkyl group, with hydrazine or a hydrazine salt and reacting the thus obtained intermediate compound under acidic conditions so as to obtain a compound of formula (III).

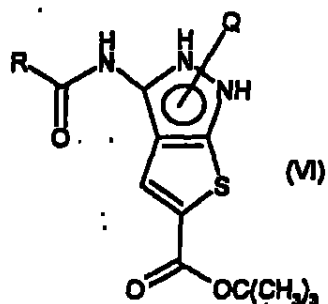
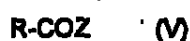


(b) reacting the compound of formula (III) with any suitable pyrazole nitrogen atom protecting agent, so as to obtain a compound of formula (IV), in any one of its tautomeric forms (IVa) or (IVb)

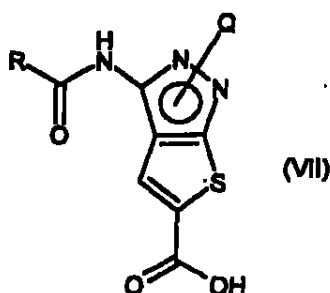


and wherein Q represents the said protecting group;

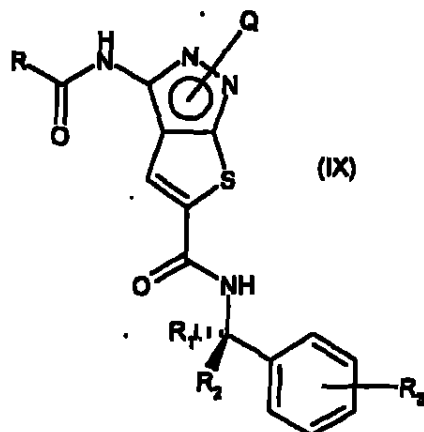
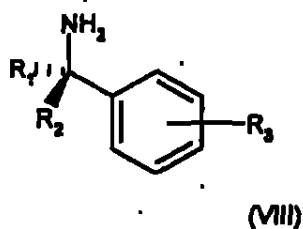
c) acylating the compound of formula (IV) with a compound of formula (V), wherein R is as set forth above and Z represents a suitable leaving group, so as to obtain a compound of formula (VI)



5 d) selectively hydrolyzing the tert-butyl ester group so as to obtain a compound of formula (VII)



10 e) reacting the compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) wherein R₁, R₂ and R₃ are as set forth above, in the presence of any suitable condensing agent, so as to obtain a compound of formula (IX)

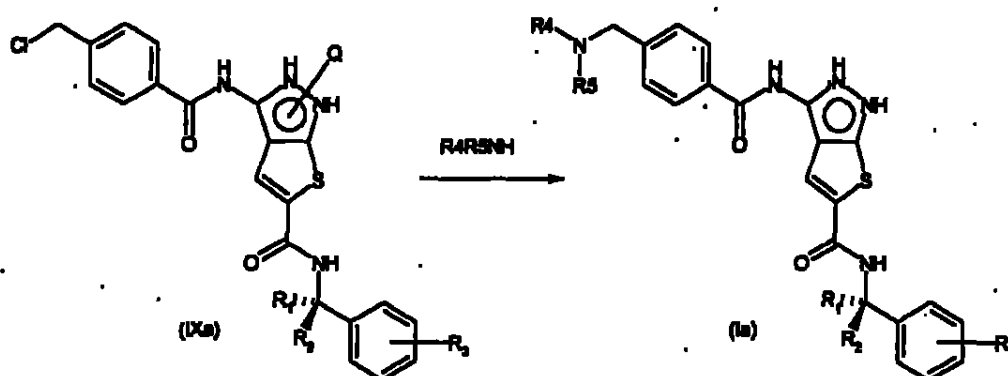


22

f) deprotecting the compound of formula (IX) from the Q pyrazole nitrogen atom protecting group so as to obtain the compound of formula (I) and, whenever desired, converting the compound of formula (I) into a pharmaceutically acceptable salt or converting the salt thereof into the free compound of formula (I).

5 A compound of formula I wherein R is an optionally substituted 4'-(amino-methyl)phenyl group can be optionally prepared by:

g) treating derivatives of formula IX, wherein R is a phenyl group substituted at position 4' with a chloromethyl group with ammonia or a primary or secondary amine to deprotect and convert them into a compound of formula I, wherein R is an optionally substituted 4'-(amino-methyl)phenyl group, as shown in the following schema:



The above process is an analogy process, which can be carried out according to methods known in the art.

15 From the above, it is clear to the person skilled in the art that if a compound of formula (I), prepared according to the above process, is obtained as an admixture of isomers, their separation into the single isomers of formula (I), carried out according to conventional techniques, is still within the scope of the present invention.

20 According to step (a) of the process, the reaction between a compound of formula (II) and hydrazine or a hydrazine salt, for instance hydrazine dihydrochloride or hydrazine sulphate or acetate, can be carried out in the presence of catalytic amounts of an acid such as hydrochloric, acetic or sulphuric acid, or in the presence of catalytic amounts of a Lewis acid such as boron trifluoride dimethyl etherate. Alternatively, this same reaction may be also accomplished in the presence of catalytic amounts of a strong base such as sodium methoxide.

The reaction is carried out in a suitable solvent, such as, for instance, N,N'-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, acetonitrile, water, methanol or ethanol, at a temperature ranging from about room temperature to reflux and for a time varying from about 30 minutes to about 18 hours.

5 According to a preferred embodiment, within the compounds of formula (II), Alk represents a straight or branched lower alkyl group, for instance a C₁-C₆ alkyl group and even more preferably a C₁-C₄ alkyl group.

10 Preferably, step (a) is carried out by reacting a compound of formula (II) with hydrazine hydrate in methanol, ethanol or tetrahydrofuran at a temperature ranging from room temperature to refluxing temperature. The obtained tert-butyl 4-cyano-5-hydrazinophenecarboxylate intermediate can be either separated from the reaction medium and further processed as per the working examples or, alternatively, directly processed through cyclization so as to afford the compound of formula (III). Cyclization is carried out at a temperature ranging from about 15°C to about 50°C in methanol or ethanol, and in the presence of catalytic amounts of a mineral acid such as hydrochloric or sulphuric acid.

15 According to step (b) of the process, the thus obtained thieno-pyrazole derivative of formula (III) is then protected, according to well-known methods, at the pyrazole nitrogen atom. As an example, the above protection may occur with an alkyl chlorocarbonate, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, dichloromethane, chloroform, acetonitrile, toluene or mixtures thereof, at a temperature ranging from about -5°C to about 35°C and for a time varying from about 30 minutes to about 72 hours, in the presence of an opportune proton scavenger such as triethylamine or diisopropylethylamine.

20 According to step (c) of the process, the compound of formula (IV) is then reacted with any suitable acylating agent of formula (V) so as to yield the compound of formula (VI), by working according to methods well known in the art for the preparation of carboxamido derivatives. Typically, within the compound of formula (V), Z represents a halogen atom and, even more preferably, a bromine or chlorine atom.

25 The reaction is carried out in a suitable solvent such as, for instance, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dichloromethane, chloroform, acetonitrile, toluene or mixtures thereof, at a temperature ranging from about -10°C to reflux and for a time varying from about 30 minutes to about 96 hours, in the presence of an opportune proton scavenger such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or pyridine.

From the above, it is clear to the skilled person that the above protection at the pyrazole nitrogen atom, in step (b), is of particular advantage as it prevents that acylation with the compound of formula (V), in step (c), occurs at the pyrazole nitrogen atom.

According to step (d) of the process, the carboxyester function of the compound of formula (VII) is selectively hydrolyzed so as to yield the corresponding carboxy group.

The reaction is carried out under acidic conditions, preferably in the presence of hydrochloric acid in dioxane, by operating at room temperature and for a suitable time, for instance up to 72 hours.

According to step (e) of the process, the compound of formula (VII) is then reacted with a suitable amino derivative of formula (VIII) so as to lead to the corresponding compound of formula (IX).

From the above it is clear to the skilled person that this reaction may be accomplished in a variety of ways and operative conditions, which are widely known in the art for the preparation of carboxamides.

As an example, the reaction between the compounds of formula (VII) and (VIII) can be carried out in the presence of a coupling agent such as, for instance, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide, 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, N-cyclohexylcarbodiimide-N'-propyloxymethyl polystyrene or N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene, in a suitable solvent such as, for instance, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, acetonitrile, toluene, or N,N-dimethylformamide at a temperature ranging from about

-10°C to reflux and for a suitable time, for instance from about 30 minutes to about 96 hours. The said reaction is optionally carried out in the presence of a suitable catalyst, for instance 4-dimethylaminopyridine, or in the presence of a further coupling reagent such as N-hydroxybenzotriazole.

Alternatively, this same reaction can be also carried out, for example, through a mixed anhydride method, by using an alkyl chloroformate such as ethyl, iso-butyl, or iso-propyl chloroformate, in the presence of a tertiary base such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or pyridine, in a suitable solvent such as, for instance, toluene, dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, acetonitrile, diethyl ether, 1,4-dioxane, or N,N-dimethylformamide, at a temperature ranging from about -30°C to room temperature.

According to step (f) of the process, the compound of formula (IX) is deprotected at the pyrazole nitrogen atom under basic conditions and by working according to conventional

25

techniques, for instance by treatment with aqueous sodium or potassium hydroxide in the presence of a suitable co-solvent such as methanol, ethanol, dimethylformamide, 1,4-dioxane, or by treatment with a tertiary amine such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine and by using an alcohol like methanol or ethanol as the solvent. Deprotection may occur at a temperature ranging from about 18°C to refluxing temperature of the solvent, for a time varying from about 30 minutes to about 72 hours.

Finally, according to step f) of the process, the benzylic chlorine atom of the compound of formula (IXa) is substituted by treatment with ammonia or a primary or secondary amine in a suitable solvent like as methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dimethylformamide, at a temperature ranging from 0 °C to the reflux temperature of the solvent. In these conditions the simultaneous removal of the protecting group at the pyrazole nitrogen also occurs.

If desired, the salification of a compound of formula (I) or the conversion of a corresponding salt thereof into the free compound (I), according to step (f) of the process, can be easily carried out according to well-known methods in the art.

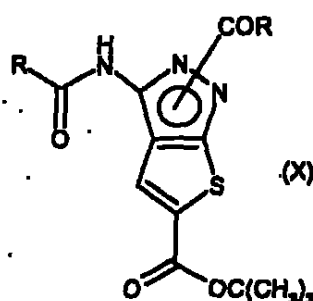
As it will be appreciated by the person skilled in the art, when preparing the compounds of formula (I) object of the invention, optional functional groups within both the starting materials or the intermediates thereof and which could give rise to unwanted side reactions, need to be properly protected according to conventional techniques. Likewise, the conversion of these latter into the free deprotected compounds may be carried out according to known procedures.

So far, when the thieno-pyrazole derivative of the process being protected at the pyrazole nitrogen atom is properly functionalized through carboxamide formation, in steps (c) and (e) of the process, the subsequent deprotection may occur under mild operative conditions, hence allowing to obtain the desired compound of formula (I).

Whenever desired, according to an alternative embodiment of the invention, the compound of formula (III) of step (a) may be reacted with an excess of the compound of formula (V), by working as reported in step (c), so as to get the desired functionalization at the amino moiety and, in the meantime, the protection at the pyrazole nitrogen atom.

Therefore, it is a further object of the invention a process for preparing the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, which process comprises:

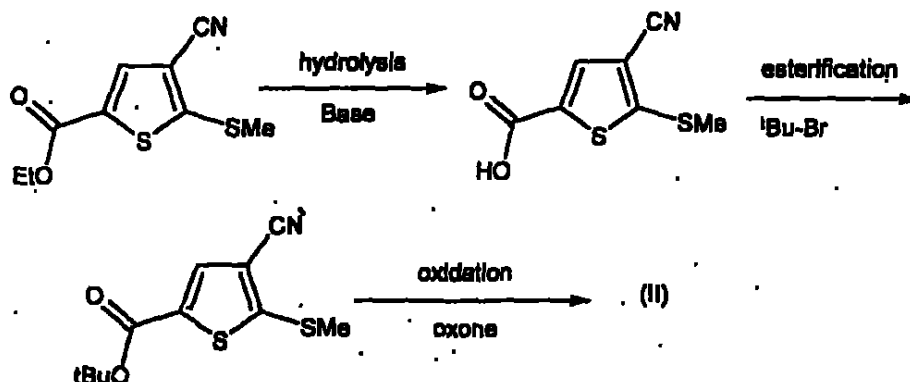
a') reacting the compound of formula (III) being obtained in step (a) of the process with an excess of a compound of formula (V), wherein R is as set forth above and Z represents a suitable leaving group, so as to obtain a compound of formula (X)



b') deprotecting the compound of formula (X) at the pyrazole nitrogen atom, as per step (f) of the process, and further reacting the resultant compound according to the remaining steps (d) and (e).

5 All of the compounds of formula (II), (V) and (VII) are known or can be obtained according to known methods.

As an example, the starting material of formula (II) wherein Alk stands for methyl can be easily obtained as follows, by starting from commercially available ethyl 4-cyano-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylate:



10 The hydrolysis of the ethoxycarbonyl group is carried out according to well-known methods, for instance in the presence of aqueous alkaline solutions such as aqueous sodium hydroxide.

15 Likewise, esterification is carried out according to well-known operative conditions, in the presence of an alkylating agent like tert-butyl bromide or di-tertbutyl dicarbonate, in a suitable solvent such as dimethylformamide or tetrahydrofuran.

Finally, the conversion of the alkylthio group into alkylsulfonyl can be carried in the presence of any opportune oxidizing agent such as, for instance, hydrogen peroxide, 3-

chloroperoxybenzoic acid or oxone, in a suitable solvent such as, for instance, dichloromethane, DMF, acetone, toluene, acetonitrile, methanol, ethanol, water, acetic acid, at a temperature ranging from about -10°C to reflux and for a time varying from about 30 minutes to about 4 days.

- 5 For a general reference to the preparation of the compounds of formula (II) see, as an example, J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 11(2001), 915-918; EP-A-234622; as well as the following experimental section.

PHARMACOLOGY

- 10 The compounds of formula (I) are active as protein kinase inhibitors, more particularly as Aurora kinases inhibitors and are therefore useful, for instance, to restrict the unregulated proliferation of tumor cells.

- In therapy, they may be used in the treatment of various tumors, such as those formerly reported, as well as in the treatment of other cell proliferative disorders such as psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis and post-surgical stenosis and restenosis.

The inhibiting activity and the potency of selected compounds is determined through a method of assay based on the use of the SPA technology (Amersham Pharmacia Biotech).

- 20 The assay consists of the transfer of radioactivity labelled phosphate moiety by the kinase to a biotinylated substrate. The resulting ^{33}P -labelled biotinylated product is allowed to bind to streptavidin-coated SPA beads (bioth capacity 130 pmol/mg), and light emitted was measured in a scintillation counter.

Inhibition assay of Aurora-2 activity

- 25 Kinase reaction: 8 μM biotinylated peptide (4 repeats of LRRWSLG), 10 μM ATP (0.5 μCi P^{33}Y -ATP), 7.5 ng Aurora 2, inhibitor in a final volume of 30 μl buffer (HEPES 50 mM pH 7.0, MgCl_2 10 mM, 1 mM DTT, 0.2 mg/mL BSA, 3 μM orthovanadate) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 60 minutes at room temperature incubation, reaction was stopped and biotinylated peptide captured by adding 100 μl of bead suspension.

- 30 Stratification: 100 μl of CaCl_2 5 M were added to each well and let stand 4 hour before radioactivity was counted in the Top-Count Instrument.

IC50 determination: inhibitors were tested at different concentrations ranging from 0.0015 to 10 μM . Experimental data were analyzed by the computer program GraphPad Prism using the four parameter logistic equation:

28

$$y = \text{bottom} + (\text{top} - \text{bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC50} - x) \cdot \text{slope})})$$

where x is the logarithm of the inhibitor concentration, y is the response; y starts at bottom and goes to top with a sigmoid shape.

· KI calculation:

5 Experimental method: Reaction was carried out in buffer (10 mM Tris, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 0.2 mg/mL BSA, 7.5 mM DTT) containing 3.7 nM enzyme, histone and ATP (constant ratio of cold/labeled ATP 1/3000). Reaction was stopped with EDTA and the substrate captured on phosphomembrane (Multiscreen 96 well plates from Millipore). After extensive washing, the multiscreen plates were read on a top counter. Control (time zero) for
10 each ATP and histone concentrations was measured.

Experimental design: Reaction velocities are measured at four ATP, substrate (histone) and inhibitor concentrations. An 80-point concentration matrix was designed around the respective ATP and substrate K_m values, and the inhibitor IC₅₀ values (0.3, 1, 3, 9 fold the K_m or IC₅₀ values). A preliminary time course experiment in the absence of inhibitor and
15 at the different ATP and substrate concentrations allows the selection of a single endpoint time (10 min) in the linear range of the reaction for the KI determination experiment.

Kinetic parameter estimates: Kinetic parameters were estimated by simultaneous nonlinear least-square regression using [Eq.1] (competitive inhibitor respect to ATP, random mechanism) using the complete data set (80 points):

20

$$v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + \alpha \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot (K_b + \frac{B}{\beta})} \quad [\text{Eq.1}]$$

where A=[ATP], B=[Substrate], I=[Inhibitor], V_m= maximum velocity, K_a, K_b, K_i the dissociation constants of ATP, substrate and inhibitor respectively. α and β the cooperativity factor between substrate and ATP binding and substrate and inhibitor binding respectively.

25 The compounds of the invention were further tested, in vitro, to assess the anti-proliferative effect onto cell cultures.

In vitro cell proliferation assay

30 The human colon cancer cell line HCT-116 was seeded at 5000 cells/cm² in 24 wells plate (Costar) using F12 medium (Gibco) supplemented with 10% FCS (EuroClone, Italy) 2 mM L-glutamine and 1% penicillin/streptomycin and maintained at 37°C, 5% CO₂ and 96%

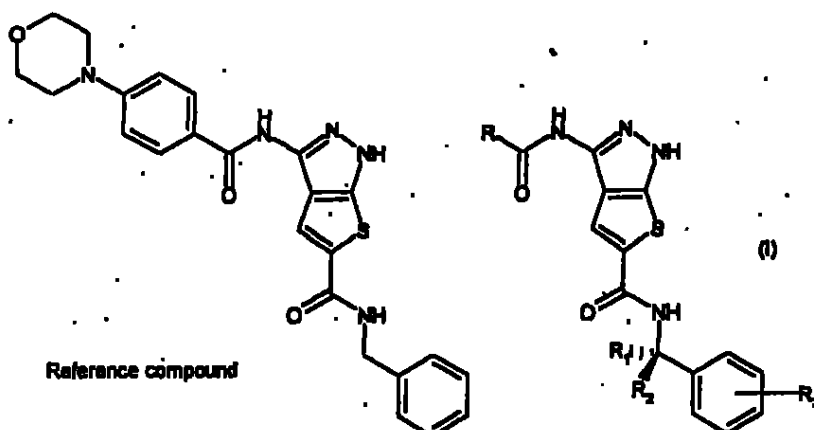
relative humidity. The following day, plates were treated in duplicates with 5 μ l of an appropriate dilution of compounds starting from a 10 mM stock in DMSO. Two untreated control wells were included in each plate. After 72 hours of treatment, medium was withdrawn and cells detached from each well using 0.5 mL of 0.05% (w/v) Trypsin, 0.02% (w/v) EDTA (Gibco). Samples were diluted with 9.5 mL of Isoton (Coulter) and counted using a Multisizer 3 cell counter (Beckman Coulter). Data were evaluated as percent of the control wells:

5 % of CTR = (Treated - Blank)/(Control - Blank).

IC_{50} values were calculated by LSW/Data Analysis using Microsoft Excel sigmoidal curve fitting.

10 Given the above assays, the compounds of formula (I) of the invention resulted to possess a remarkable protein kinase inhibitory activity, e.g. Aurora-2 inhibitory activity. See, as an example, the following table I reporting the experimental data of some representative compounds of the invention being tested as Aurora-2 kinase inhibitors (IC_{50} nM) and for their cell antiproliferative effect (IC_{50} nM).

15 Interestingly, these same derivatives were tested in comparison to a structurally very close compound, herewith defined as Reference compound, which is specifically disclosed in the aforementioned PCT/EP03/07531 patent application - see compound No. 421 of example 6.



20

Reference Compound: N-benzyl-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- Compound (1) [R = 4-(morpholinyl-4-yl)phenyl; R₁ = R₂ = methyl; R₃ = H]: N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Compound (2) [R = 4-(morpholinyl-4-yl)phenyl; R₁ and R₂ together = -CH₂-CH₂-; R₃ = H]: 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Compound (3) [R = 4-(morpholinyl-4-yl)phenyl; R₁ = methyl; R₂ = H; R₃ = F]: N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Compound (5) [R = 4-(morpholinyl-4-yl)phenyl; R₁ = (pyrrolidinyl-1-yl)methyl; R₂ = R₃ = H]: 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Compound (29) [R = 4-(4-methyl-piperazinyl-1-yl)phenyl; R₁ = R₂ = methyl; R₃ = H]: N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Compound (36) [R = 4-(4-methyl-piperazinyl-1-yl)phenyl; R₁ = methyl; R₂ = R₃ = H]: 3-[(4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Compound (16) [R = 2-thienyl; R₁ = R₂ = methyl; R₃ = H]: N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide.

Table I

Compound	Aurora-2 Inhibition IC ₅₀ (nM)	Cell Antiproliferation IC ₅₀ (nM)
Reference compound	18	184
(1)	5	6
(2)	3	23
(3)	6	35
(5)	9	30
(29)	1	2
(36)	1	5
(16)	3	56

Surprisingly, the Aurora-2 Inhibitory activity of the compounds of the invention resulted to be constantly and markedly superior that that of the Reference compound.

In addition, those same compounds resulted to possess a cell antiproliferative effect significantly superior than that of the Reference compound being tested in the same conditions.

From all of the above, the novel compounds of formula (I) of the invention appear to be endowed with a biological profile, considered as a whole, which is unexpectedly superior than that of the closest compound of WO2004013148 and, hence, are particularly advantageous, in therapy, against proliferative disorders associated with an altered Aurora-2 kinase activity.

The compounds of the present invention can be administered either as single agents or, alternatively, in combination with known anticancer treatments such as radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with cytostatic or cytotoxic agents, antibiotic-type agents, alkylating agents, antimetabolite agents, hormonal agents, immunological agents, interferon-type agents, cyclooxygenase inhibitors (e.g. COX-2 inhibitors), matrix metalloprotease inhibitors, telomerase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, anti-growth factor receptor agents, anti-HER agents, anti-EGFR agents, anti-angiogenesis agents (e.g. angiogenesis inhibitors), farnesyl transferase inhibitors, ras-raf signal transduction pathway inhibitors, cell cycle inhibitors, other cdk inhibitors, tubulin binding agents, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, and the like.

If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described below and the other pharmaceutically active agent within the approved dosage range.

Compounds of formula (I) may be used sequentially with known anticancer agents when a combination formulation is inappropriate.

The compounds of formula (I) of the present invention, suitable for administration to a mammal, e.g., to humans, can be administered by the usual routes and the dosage level depends upon the age, weight, conditions of the patient and administration route.

For example, a suitable dosage adopted for oral administration of a compound of formula (I) may range from about 30 to about 500 mg per dose, from 1 to 5 times daily. In general lower doses will be administered when a parental route is employed. Thus, for example, for intravenous administration a dose in the range, for example, 0.5 mg to 30 mg per kg body weight will be generally used. The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g., orally, in the form tablets, capsules, sugar or film coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally in the form suppositories; parenterally, e.g.,

intramuscularly, or through intravenous and/or intrathecal and/or intraspinal injection or infusion.

The present invention also includes pharmaceutical compositions comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient, which may be a carrier or a diluent.

The pharmaceutical compositions containing the compounds of the invention are usually prepared following conventional methods and are administered in a suitable pharmaceutical form.

For example, the solid oral forms may contain, together with the active compound, diluents, e.g., lactose, dextrose saccharose, sucrose, cellulose, corn starch or potato starch; lubricants, e.g., silica, talc, stearic acid, magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycols; binding agents, e.g., starches, arabic gum, gelatine methylcellulose, carboxymethylcellulose or polyvinyl pyrrolidone; disintegrating agents, e.g., starch, alginic acid, alginates or sodium starch glycolate; effervescent mixtures; dyestuffs; sweeteners; wetting agents such as lecithin, polysorbates, laurylsulphates; and, in general, non-toxic and pharmacologically inactive substances used in pharmaceutical formulations. These pharmaceutical preparations may be manufactured in known manner, for example, by means of mixing, granulating, tableting, sugar-coating, or film-coating processes.

The liquid dispersions for oral administration may be, e.g., syrups, emulsions and suspensions.

As an example the syrups may contain, as a carrier, saccharose or saccharose with glycerine and/or mannitol and sorbitol.

The suspensions and the emulsions may contain, as examples of carriers, natural gum, agar, sodium alginate, pectin, methylcellulose, carboxymethylcellulose, or polyvinyl alcohol.

The suspension or solutions for intramuscular injections may contain, together with the active compound, a pharmaceutically acceptable carrier, e.g., sterile water, olive oil, ethyl oleate, glycols, e.g., propylene glycol and, if desired, a suitable amount of lidocaine hydrochloride.

The solutions for intravenous injections or infusions may contain, as a carrier, sterile water or preferably they may be in the form of sterile, aqueous, isotonic, saline solutions or they may contain propylene glycol as a carrier.

The suppositories may contain, together with the active compound, a pharmaceutically acceptable carrier, e.g., cocoa butter, polyethylene glycol, a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester surfactant or lecithin.

With the aim to better illustrate the present invention, without posing any limitation to it, the following examples are now given.

EXPERIMENTAL SECTION

The following HPLC method was used in the analysis of the compounds, as specified in the synthetic examples set forth below. As used herein, the term "Rt" refers to the retention time (minutes) for the compound using the HPLC method specified below.

LC-MS Method

HPLC/MS was performed on a Waters X Terra RP 18 (4.6 x 50 mm, 3.5 μ m) column using a Waters 2790 HPLC system equipped with a 996 Waters PDA detector and a Micromass mod. ZQ single quadrupole mass spectrometer, equipped with an electrospray (ESI) ion source. Mobile phase A was ammonium acetate 5 mM buffer (pH 5.5 with acetic acid / acetonitrile 95:5), and Mobile phase B was water / acetonitrile (5:95). Gradient from 10 to 90% B in 8 minutes, hold 90% B 2 min. UV detection at 220 nm and 254 nm. Flow rate 1 mL/min. Injection volume 10 μ l. Full scan, mass range from 100 to 800 amu. Capillary voltage was 2.5 KV; Source temperature was 120°C; Cone was 10 V. Retention Times (LC-MS Rt) are given in minutes at 220 nm or 254 nm. Mass are given as m/z ratio.

Example 1

4-Cyano-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylic acid

Aqueous sodium hydroxide (20% w/w solution, 9 mL) was added to a solution of ethyl 4-cyano-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylate (10 g, 44 mmol) in 1,4-dioxane (100 mL) at 5°C.

After stirring for 4 hours at room temperature, water (500 mL) was added to the reaction mixture and the pH was adjusted to about 2.5 by adding 2N solution of aqueous hydrochloric acid. A white solid was separated by filtration, washed with water and dried under vacuum to give 8.5 g of the title compound.

LC-MS: Rt 2.4; [M+H]⁺ 200.

Example 2**tert-butyl 4-cyano-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylate**

A mixture of 4-cyano-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylic acid (2.0 g, 10 mmol), benzyltrimethylammonium chloride (2.25 g, 10 mmol), tertbutyl bromide (54 mL, 480 mmol) and anhydrous potassium carbonate (36 g, 260 mmol) in dimethylacetamide (100 mL) was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling, the mixture was diluted with ethyl acetate (400 mL) and washed with water. Organic layer was dried and evaporated under reduced pressure to give a residue which was purified by chromatography (eluent ethyl acetate / n-hexane 3:1) thus yielding 1.5 g of the title compound.
LC-MS: Rt 7.4; [M+H]⁺ 258.

Example 3**tert-butyl 4-cyano-5-(methylsulfonyl)thiophene-2-carboxylate**

A mixture of tert-butyl 4-cyano-5-(methylthio)thiophene-2-carboxylate (1.4 g, 5.5 mmol) and oxone (14.4 g, 21.5 mmol) in dimethylformamide (100 mL) was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was then poured into ice/water (400 mL) and extracted with ethyl acetate. Organic layer was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated to dryness to afford 1.5 g of the title compound.
LC-MS: Rt 6.2; [M+H]⁺ 288.

Example 4**tert-butyl 4-cyano-5-hydrazinothiophene-2-carboxylate**

A mixture of tert-butyl 4-cyano-5-(methylsulfonyl)thiophene-2-carboxylate (2.0 g, 7.0 mmol) and hydrazine hydrate (1.7 mL) in methyl alcohol (30 mL) was stirred at 60°C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with water. Organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated. Through chromatography purification (n-hexane/ethyl acetate 3:2), 1 g of the title compound was thus obtained.
LC-MS: Rt 5.6; [M+H]⁺ 240.

Example 5**tert-butyl 3-amino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate**

A mixture of tert-butyl 4-cyano-5-hydrazinothiophene-2-carboxylate (1.0 g, 4.2 mmol) and hydrochloric acid (0.7 mL of a 37% solution) in methyl alcohol (15 mL) was stirred at room

temperature for 14 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and washed with an aqueous solution of sodium bicarbonate. Organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated to afford 0.8 g of the title compound.
LC-MS: Rt 4.5; [M+H]⁺ 240.

5

Example 6

5-tert-butyl 1-ethyl 3-amino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

A solution of ethyl chlorocarbonate (4.80 mL, 51.7 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 60 mL) was slowly added to a mixture of tert-butyl 3-amino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate (12.0 g, 50.2 mmol) and diisopropylethylamine (DIEA, 51.5 mL, 301 mmol) in THF (300 mL), maintaining the temperature between -5 and -10°C. The reaction was kept at the same temperature for 5 minutes then allowed to reach room temperature. The obtained mixture was evaporated to dryness under vacuum and the residue extracted with ethyl acetate (AcOEt) and water. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The resulting raw material was triturated with diethyl ether to give 13.7 g of the title compound as a white solid.
LC-MS: Rt 5.6; [M+H]⁺ 312.

15

Example 7

5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

Oxalyl chloride (20.2 mL, 231 mmol) was added to a suspension of 4-morpholin-4-ylbenzoic acid (7.88 g, 38.5 mmol) in dry dichloromethane (DCM, 210 mL) and dimethylformamide (DMF, 0.04 mL). After refluxing the mixture for 6.5 hours, volatiles were carefully removed under reduced pressure (taking up the residue three times with toluene). The resulting 4-morpholin-4-ylbenzoyl chloride hydrochloride was added portion-wise (in about 0.5 hours) to a suspension of 5-tert-butyl 1-ethyl 3-amino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (6.0 g, 19.3 mmol) in dry DCM (200 mL) and pyridine (23.2 mL, 289 mmol), under stirring at 5°C. The resulting suspension was stirred for 20 hours at room temperature. 300 mL of DCM and 300 mL of aqueous sodium bicarbonate were then added to the reaction mixture; the organic layer was separated, washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated. Purification by chromatography (DCM / ethyl acetate 7:3) gave 4.05 g of the title compound.
LC-MS: Rt 7.2; [M+H]⁺ 501.

25

30

By operating in an analogous way and by reacting 5-tert-butyl 1-ethyl 3-amino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate with the appropriate acyl chloride derivative, the following compounds were thus prepared:

- 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate;
- 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate;
- 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate;
- 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate;
- 5-tert-butyl 1-ethyl 3-(2-furoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate;
- 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate;
- 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate.

Example 8

1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid hydrochloride.

5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (4.05 g) was added to a solution of hydrochloric acid in dioxane (88 mL, 4N solution). The resulting mixture was stirred at room temperature for 72 hours. Afterward, volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue triturated with diethyl ether, filtered, extensively washed with diethyl ether and dried under vacuum at 40°C to give 3.4 g of the title compound, used in the next step without further purification. LC-MS: Rt 3.1; [M+H]⁺ 446.

By operating as above reported and by starting from the suitable intermediate compound, the following derivatives were analogously prepared:

- 1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid hydrochloride;
- 1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

1-(ethoxycarbonyl)-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

1-(ethoxycarbonyl)-3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

5 1-(ethoxycarbonyl)-3-(2-furoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid hydrochloride;

1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl)amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid hydrochloride.

10

Example 9

ethyl 5-[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate

A mixture of cumylamine (1.43 g, 10.6 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU, 3.40 g, 10.6 mmol), 1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid hydrochloride (3.40 mg, 7.07 mmol) and N,N'-diisopropylethylamine (12.1 mL, 7.07 mmol) in 80 mL of dimethylformamide was stirred at room temperature for 20 hours. Afterward the reaction mixture was diluted with water and extracted with dichloromethane. Volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue was triturated with ethyl acetate, filtered, extensively washed with diethyl ether and dried under vacuum at 40°C, to give 3.7 g of the title compound, used in the next step without further purification.

20

LC-MS: Rt 8.8; [M+H]⁺ 582.

By operating as above reported and by starting from the suitable intermediate derivative, the following compounds were analogously prepared:

25

ethyl 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-5-[(1-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

ethyl 5-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino)carbonyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

30

ethyl 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-5-[(1R)-1-phenylpropyl]amino)carbonyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

ethyl 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-5-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]amino)carbonyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

- ethyl 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-5-[[[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-[[[(1-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- 5 ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-[[[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-[[[(1R)-1-phenylpropyl]amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-[[[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl]amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- 10 ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-[[[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-[[[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- 15 ethyl 5-[[[(1-ethyl-1-phenylpropyl)amino]carbonyl]-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- ethyl 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-[[[(1-phenylcyclopentyl)amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- ethyl 5-[[[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]amino]carbonyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- 20 ethyl 5-[[[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- ethyl 5-[[[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- 25 ethyl 5-[[[(1-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- 1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid hydrochloride;
- ethyl 5-[[[(1R)-1-phenylpropyl]amino]carbonyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- 30 ethyl 5-[[[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;
- ethyl 3-[[[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino]-5-[[[(1-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

ethyl 3-(2-furoylamino)-5-[(1-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

ethyl 3-(2-furoylamino)-5-[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

5 ethyl 5-[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

ethyl 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-5-[(1-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

10 ethyl 5-[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-3-[(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate;

ethyl 3-[(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl)amino]-5-[(1-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate.

Example 10

15 N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide (1)

A suspension of ethyl 5-[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate (3.71 g, 6.6 mmol) in methanol (MeOH, 70 mL) and triethylamine (TEA, 7 mL) was stirred at 70° C for 5 hours. After
20 evaporation of the solvent under reduced pressure, the residue was taken up with DCM and washed with water. The organic layer was separated, dried over sodium sulfate and evaporated. Purification by chromatography (DCM / MeOH 47:3) gave 2.8 g of the title compound.

LC-MS: Rt 5.70; [M+H]⁺ 490.

25 By operating as above reported and by starting from the suitable intermediate derivative, the following compounds were analogously prepared:

2) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.5; [M+H]⁺ 488;

3) N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.6; [M+H]⁺ 494;

4) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.8; [M+H]⁺ 490;

5) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 4.3; [M+H]⁺ 545;

- 48
- 6) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5; [M+H]⁺ 561;
- 7) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.7; [M+H]⁺ 421;
- 5 8) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 6.1; [M+H]⁺ 423;
- 9) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 6.1; [M+H]⁺ 423;
- 10 10) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 4.4; [M+H]⁺ 476;
- 11) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.9; [M+H]⁺ 427;
- 12) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.3; [M+H]⁺ 494;
- 13 13) N-(1-ethyl-1-phenylpropyl)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 6.7; [M+H]⁺ 451;
- 14) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-(1-phenylcyclopentyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 6.6; [M+H]⁺ 449;
- 15 15) N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 4.55; [M+H]⁺ 482;
- 16) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.64; [M+H]⁺ 411;
- 17) N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.63; [M+H]⁺ 416;
- 25 18) N-(1-phenylcyclopropyl)-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.43; [M+H]⁺ 409;
- 19) N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 3.83; [M+H]⁺ 466;
- 20) N-[(1R)-1-phenylpropyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.81; [M+H]⁺ 411;
- 30 21) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.84; [M+H]⁺ 406;
- 22) 3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino]-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 5.57; [M+H]⁺ 406;

23) 3-(2-furoylamino)-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 5.04; [M+H]⁺ 393;

24) 3-(2-furoylamino)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 5.35; [M+H]⁺ 395;

5 25) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl}amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 3.78; [M+H]⁺ 518;

26) 3-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl}amino)-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 3.75; [M+H]⁺ 518;

10 27) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl}amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; LC-MS: Rt 3.8; [M+H]⁺ 517;

28) 3-({4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl}amino)-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide. LC-MS: Rt 3.58; [M+H]⁺ 515.

Example 11

15 tert-butyl 1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]-3-[(4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate

20 Oxalyl chloride (11 mL, 127 mmol) was added to a suspension of 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoic acid (4.62 g, 21 mmol) in DCM (150 mL) and DMF (0.15 mL). After refluxing the mixture for 6.5 hours, volatiles were carefully removed under reduced pressure (taking up the residue three times with toluene).

The resulting 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl chloride hydrochloride was added portion-wise (in about 8 hours) to a suspension of tert-butyl 3-amino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate (0.62 g, 2.6 mmol) in dry DCM (80 mL) and pyridine (3.1 mL, 39 mmol) under stirring at 5°C. The resulting suspension was stirred for 72 hours at room temperature. 300 mL of aqueous sodium bicarbonate were then added to the reaction mixture and the organic layer was separated, washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated. The residue (6.2 g), a mixture of the title compound, of 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoic acid and of 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoic anhydride, was used in the following example without purification.

30

42

Example 12

tert-butyl 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate

The mixture obtained as described in Example 11 (6.2 g) was treated with MeOH (45 mL) and TEA (5 mL) and stirred at room temperature for 16 hours. Then, the solution was evaporated and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (DCM / MeOH / ammonia 7N solution in methyl alcohol 94:5:1) to afford the title compound as a solid (0.500 g).

LC-MS: Rt 4.72, [M+H]⁺ 442.

Example 13

3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid hydrochloride

A mixture of tert-butyl 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate (0.50 g, 1.1 mmol) in hydrochloric acid 4M in dioxane (15 mL) was stirred for 16 hours at room temperature. Afterward, volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue was triturated with ethyl ether to give 0.498 g of the title compound as a white solid.

LC-MS: Rt (m) 1.85, [M+H]⁺ 386.

Example 14

N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide (29)

To an ice-cooled suspension of 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (113 mg, 0.27 mmol) and N,N'-diisopropylethylamine (2.1 mmol, 0.38 mL) in 3 mL of N,N-dimethylformamide were added, dropwise, 0.154 mL of ethylchloroformate (1.6 mmol). After 20 minutes, 1-methyl-1-phenylethylamine (0.302 mL, 2.1 mmol) was added to the obtained solution and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 16 hours, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and washed with an aqueous solution of sodium bicarbonate. After solvent evaporation the residue was taken up with methyl alcohol (8 mL) and triethylamine (1 mL) and stirred at 40°C for 2 hours. The reaction mixture was then evaporated to dryness to give an oil, which was purified by flash chromatography over silica gel, using dichloromethane/methanol/ ammonia 7N solution in methyl alcohol (93:6:1) as eluent, to afford the title compound as a white solid (61 mg).

43

LC-MS: Rt 4.14, [M+H]⁺ 489.

By operating as above reported and by starting from the suitable intermediate derivative, the following compounds were analogously prepared:

- 30) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 4.54; [M+H]⁺ 503;
- 31) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 3.14; [M+H]⁺ 574;
- 32) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: 2.58; [M+H]⁺ 558;
- 33) N-(1-ethyl-1-phenylpropyl)-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 4.4; [M+H]⁺ 531;
- 34) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-(1-phenylcyclopentyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 5.75; [M+H]⁺ 529;
- 35) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 3.47; [M+H]⁺ 501;
- 36) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide LC-MS: Rt 4.54; [M+H]⁺ 489.

Example 15

- 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(4-chloromethyl-benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate

4-Chloromethylbenzoyl chloride (5.42 g, 28.7 mmol) was added to a suspension of tert-butyl 3-amino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate (5.94 g, 19.1 mmol) in dry DCM (150 mL) and 2,4,6-collidine (6.94 g, 57.3 mmol) under stirring at 20°C. The resulting suspension was stirred for 3 hours at room temperature. 300 mL of aqueous sodium bicarbonate were then added to the reaction mixture and the organic layer was separated, washed with brine, dried over sodium sulphate and evaporated. The residue was triturated with hexane, filtered and dried at 40°C under vacuum to give 8.3 g of the title compound. LC-MS: Rt, [M+H]⁺ 484.

- By operating as above reported and by starting from the suitable intermediate derivative, the following compounds were analogously prepared:
- ethyl 3-[(4-chloromethyl-benzoyl)amino]-5-[(1-phenylcyclopropyl)amino]carbonyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate

Example 16

1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-chloromethyl-benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid

5 5-tert-butyl 1-ethyl 3-[(4-chloromethyl-benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1,5-dicarboxylate (8.2 g) was added to a solution of hydrochloric acid in dioxane (88 mL, 4N solution). The resulting mixture was stirred at 50°C for 2 hours. Afterward, volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue triturated with diethyl ether, filtered, extensively washed with diethyl ether and dried under vacuum at 40°C to give 5.7 g of the title compound, used in the next step without further purification.

10 LC-MS: Rt; [M+H]⁺ 408.

Example 17

ethyl 5-[[[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-3-[(4-chloromethyl-benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate

15 A mixture of cumylamine (1.43 g, 10.6 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TBTU, 3.40 g, 10.6 mmol), 1-(ethoxycarbonyl)-3-[(4-chloromethyl-benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic (2.88 mg, 7.07 mmol) and N,N'-diisopropylethylamine (18.2 mL, 10.6 mmol) in 150 mL of dichloromethane was stirred at room temperature for 20 hours. Afterward the reaction mixture was washed with aqueous
20 hydrochloric acid 2N and brine, and dried over sodium sulphate. Volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue was triturated with di-ethyl ether, filtered, extensively washed with diethyl ether and dried under vacuum at 40°C, to give 3.3 g of the title compound, used in the next step without further purification.

LC-MS: Rt; [M+H]⁺ 408.

25

Example 18

3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide (37)

30 Pyrrolidine (1.81 mL, 21.8 mmol), was added to a suspension of ethyl 5-[[[(1-methyl-1-phenylethyl)amino]carbonyl]-3-[(4-chloromethyl-benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-1-carboxylate (3.80 mg, 7.25 mmol) in 100 mL of dry ethanol. And the resulting mixture was stirred at 78°C for 1 hour. Afterward the volatiles were removed by evaporation under reduced pressure and the residue was purified by chromatography over silica gel (eluant

45

dichloromethane / methyl alcohol / aqueous ammonia 92:8:01) to give 1.2 g of the title compound.

LC-MS: Rt 3.8; [M+H]⁺ 488.

By operating as above reported and by starting from the suitable intermediate derivative, the following compounds were analogously prepared:

- 38) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; LC-MS: Rt 4.4; [M+H]⁺ 504.
- 39) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; LC-MS: Rt 4.9; [M+H]⁺ 502.
- 40) 3-(4-(Isopropylamino-methyl)-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.7; [M+H]⁺ 478.
- 41) 3-(4-(1,1-Dioxo-1-thiomorpholin-4-ylmethyl)-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 5.1; [M+H]⁺ 552.
- 42) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 5.4; [M+H]⁺ 522.
- 43) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 522.
- 44) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 522.
- 45) 4-{4-[5-(1-Methyl-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-3-ylcarbamoyl]-benzyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; Rt 6.8; [M+H]⁺ 803.
- 46) 3-(4-(4-Fluoro-piperidin-1-ylmethyl)-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 5.5; [M+H]⁺ 520.
- 47) 3-(4-Piperazin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.8; [M+H]⁺ 503.
- 48) 3-(4-Imidazol-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.9; [M+H]⁺ 485.
- 49) 3-(4-Thiazolidin-3-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 6.3; [M+H]⁺ 506.
- 50) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.3; [M+H]⁺ 506.
- 51) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.5; [M+H]⁺ 520.

- 52) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 520.
- 53) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 3.7; [M+H]⁺ 474.
- 5 54) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 492.
- 55) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 492.
- 56) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 492.
- 10 57) 3-[4-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.4; [M+H]⁺ 559.
- 58) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.4; [M+H]⁺ 506.
- 15 59) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.6; [M+H]⁺ 520.
- 60) 3-Phenylacetylamino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 448.
- 61) 3-(4-Dimethylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 462.
- 20 62) 3-(4-Cyclopropylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.1; [M+H]⁺ 474.
- 63) 3-(4-Cyclobutylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.3; [M+H]⁺ 488.
- 25 64) 3-[4-[(Isopropyl-methyl-amino)-methyl]-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.3; [M+H]⁺ 488.
- 65) 3-(4-Cyclopentylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.5; [M+H]⁺ 502.
- 66) 3-[4-[(Diisopropylamino)-methyl]-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 5.1; [M+H]⁺ 518.
- 30 67) 3-(4-Aminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 434.
- 68) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 506.

- 69) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 518.
- 70) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 518.
- 5 71) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 518.
- 72) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 532.
- 73) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 532.
- 10 74) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 532.
- 75) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 504.
- 15 76) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 504.
- 77) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 504.
- 78) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 534.
- 20 79) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 534.
- 80) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 534.
- 25 81) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 547.
- 82) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 547.
- 83) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 547.
- 30 84) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 535.
- 85) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 535.

- 86) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 535.
- 87) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 536.
- 5 88) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 536.
- 89) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 536.
- 90) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 548.
- 10 91) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 548.
- 92) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 548.
- 15 93) 3-(4-Cyclopropylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 482.
- 94) 3-(4-Cyclopropylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 504.
- 95) 3-[4-(Isopropylamino-methyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 494.
- 20 96) 3-[4-(Isopropylamino-methyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 506.
- 97) 3-(4-Azepan-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.6; $[M+H]^+$ 516.
- 25 98) 3-(4-Azepan-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; $[M+H]^+$ 534.
- 99) 3-(4-Pyrazol-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 5.0; $[M+H]^+$ 485.

30

Example 19

By operating as above reported in Example 10, the following compounds were analogously prepared by starting from the suitable intermediate derivatives:

- 100) 3-(4-methoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; $[M+H]^+$ 435.

- 101) 3-(3-methoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 435.
- 102) 3-(2-methoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 435.
- 5 103) 3-(3-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 490.
- 104) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 503.
- 105) 3-(4-Dimethylamino-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 448.
- 10 106) 3-[(Furan-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 395.
- 107) 3-[(Thiophene-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 411.
- 15 108) 3-[(1-Methyl-1H-pyrrole-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 408.
- 109) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 409.
- 110) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 409.
- 20 111) 3-[(Pyridine-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 406.
- 112) 3-[(Pyridine-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 406.
- 25 113) 3-[(Pyridine-4-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 406.
- 114) 3-(4-Chloro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 439.
- 115) 3-(4-Phenoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 497.
- 30 116) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 520.
- 117) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 520.

- 118) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 533.
- 119) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-6-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 533.
- 5 120) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 533.
- 121) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-ethyl-1-phenyl-propyl)-amide; Rt 6.5; [M+H]⁺ 439.
- 122) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopentyl)-amide; Rt 6.3; [M+H]⁺ 437.
- 10 123) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-6-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 5.7; [M+H]⁺ 429.
- 124) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 5.8; [M+H]⁺ 429.
- 15 125) 3-(4-Trifluoromethoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-2-morpholin-4-yl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 5.81; [M+H]⁺ 580.
- 126) 3-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 510.
- 127) 3-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 482.
- 20 128) 3-(4-Fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide; Rt 4.7; [M+H]⁺ 482.
- 129) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-ethyl-1-phenyl-propyl)-amide; Rt 6.4; 518.
- 25 130) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide; Rt 4.4; [M+H]⁺ 480.
- 131) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopentyl)-amide; Rt 6.1; [M+H]⁺ 518.
- 132) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.8; [M+H]⁺ 537.
- 30 133) 3-(4-Fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 6.3; [M+H]⁺ 457.
- 134) 3-(4-Methoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopropyl)-amide; Rt 5.5; [M+H]⁺ 433.

- 135) 3-(4-Trifluoromethoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopropyl)-amide; Rt 6.5; [M+H]⁺ 487.
- 136) 3-[(6-Morpholin-4-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 5.2 [M+H]⁺ 491.
- 5 137) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 5.5 [M+H]⁺ 575.
- 138) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-pyridin-4-yl-ethyl)-amide; Rt 4.4 [M+H]⁺ 491.
- 139) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.3; [M+H]⁺ 521.
- 10 140) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 5.7; [M+H]⁺ 520.
- 141) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.4; [M+H]⁺ 521.
- 15 142) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.5; [M+H]⁺ 521.
- 143) 3-(4-Methanesulfonyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 5.4; [M+H]⁺ 483.
- 144) 3-[4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; Rt 4.9 [M+H]⁺ 538.
- 20 145) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-ethyl]-amide; Rt 6.7; [M+H]⁺ 559.
- 146) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-ethyl]-amide; Rt 5.2; [M+H]⁺ 572.
- 25 147) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 4.6 [M+H]⁺ 568.
- 148) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 5.8; [M+H]⁺ 508.
- 149) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 5.9; [M+H]⁺ 508.
- 30 150) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 5.8; [M+H]⁺ 508.
- 151) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; Rt 5.7; [M+H]⁺ 428.

- 152) 3-((Thiophene-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
[1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 441.
- 153) 3-((Thiophene-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
[1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 441.
- 5 154) 3-((Thiophene-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
[1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 441.
- 155) 3-((Furan-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-
fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 413.
- 156) 3-((Furan-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(3-
10 fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 413.
- 157) 3-((Furan-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(4-
fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 413.
- 158) 3-((Furan-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-
methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 413.
- 15 159) 3-((1-Methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 427.
- 160) 3-((1-Methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 439.
- 161) 3-((1-Methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
20 carboxylic acid 1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 427.
- 162) 3-((1-Methyl-1H-pyrazole-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 426.
- 163) 3-((1-Methyl-1H-pyrazole-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 426.
- 25 164) 3-((1-Methyl-1H-pyrazole-2-carbonyl)-amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide; [M+H]⁺ 438.
- 165) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
((R)-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 476.
- 166) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
30 ((S)-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 476.
- 167) 3-Benzoylamino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-
phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 405.
- 168) 3-(3-Fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-
methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 423.

168) 3-(2-Fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide; [M+H]⁺ 423.

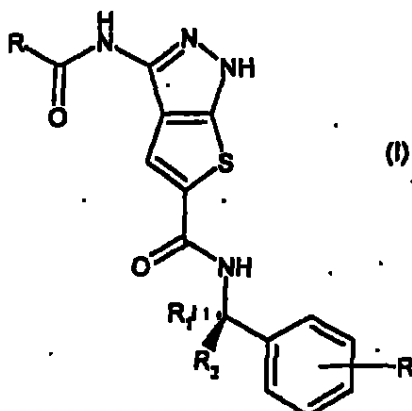
Biological Testing Example

5 The following compounds, screened according to the methods described in the pharmacology section above, were all shown to have IC₅₀ values for Aurora-2 inhibition below 20 nM:

Compounds: 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 11; 15; 16; 17; 18; 18; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 27; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42; 46; 47; 48; 49; 50; 51; 53; 57; 58; 59; 62; 10 63; 64; 65; 122; 123; 124; 126; 131; 132; 134; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 147; 148; 149; 150 and 151.

CLAIMS

- 1) A method for treating cell proliferative disorders caused by and/or associated with an altered protein kinase activity which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I)

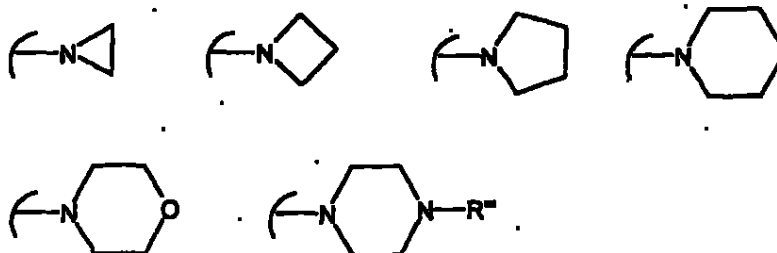


5

wherein

R is an optionally substituted aryl or heteroaryl group;

- 10 R₁ and R₂ represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom, a straight or branched C₁-C₃ alkyl or a group -CONH₂ or -CH₂NR'R'' or, taken together with the carbon atom to which they are bonded, R₁ and R₂ may form a C₃-C₆ cycloalkyl group; with the proviso that at least one of R₁ and R₂ is other than a hydrogen atom; R' and R'' represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C₁-C₃ alkyl group or, taken together with the nitrogen atom to which they are bonded, R' and R'' may form a heterocyclic ring of formula



15

wherein R''' is a hydrogen atom or a straight or branched C₁-C₃ alkyl group;

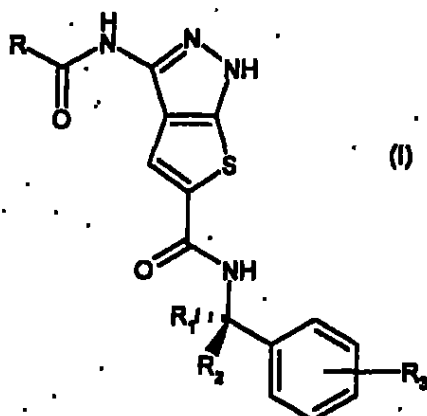
R₃ is a hydrogen or halogen atom or a group selected from hydroxy, cyano, straight or branched C₁-C₃ alkyl or C₁-C₃ alkoxy;

55

or isomers, tautomers, carriers, metabolites, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 2) The method according to claim 1 for treating cell proliferative disorders caused by
5 and/or associated with an altered Aurora kinases activity.
- 3) The method according to claim 2 wherein the Aurora kinase is Aurora 2.
- 4) The method according to claim 1 wherein the cell proliferative disorder is selected
10 from the group consisting of cancer, Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases and neurodegenerative disorders.
- 5) The method according to claim 4 wherein the cancer is selected from the group
15 consisting of carcinoma, squamous cell carcinoma, hematopoietic tumors of myeloid or lymphoid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthoma, thyroid follicular cancer, and Kaposi's sarcoma.
- 6) The method according to claim 1 wherein the cell proliferative disorder is selected
20 from the group consisting of benign prostate hyperplasia, familial adenomatous polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis, glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis.
- 25 7) The method according to claim 1 further comprising subjecting the mammal in need thereof to a radiation therapy or chemotherapy regimen in combination with at least one cytostatic or cytotoxic agent.
- 8) The method according to claim 1 wherein the mammal in need thereof is a human.
30
- 9) A method for inhibiting Aurora 2 kinase activity which comprises contacting the said kinase with an effective amount of a compound as defined in claim 1.

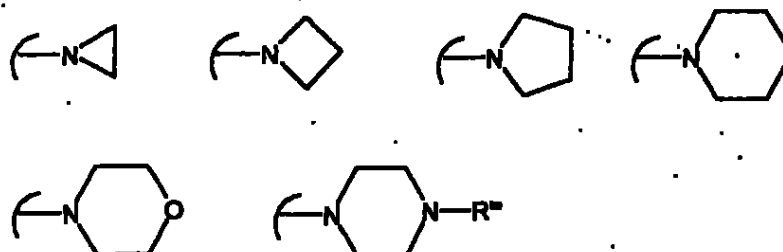
- 10) A compound of formula (I).



wherein

R is an optionally substituted aryl or heteroaryl group;

- 5 R_1 and R_2 represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom, a straight or branched C_1 - C_3 alkyl or a group $-CONH_2$ or $-CH_2NR'R''$ or, taken together with the carbon atom to which they are bonded, R_1 and R_2 may form a C_2 - C_6 cycloalkyl group; with the proviso that at least one of R_1 and R_2 is other than a hydrogen atom;
- 10 R' and R'' represent, the same or different and independently from each other, a hydrogen atom or a straight or branched C_1 - C_3 alkyl group or, taken together with the nitrogen atom to which they are bonded, R' and R'' may form a heterocyclic ring of formula



wherein R'' is a hydrogen atom or a straight or branched C_1 - C_3 alkyl group;

- 15 R_3 is a hydrogen or halogen atom or a group selected from hydroxy, cyano, straight or branched C_1 - C_3 alkyl or C_1 - C_3 alkoxy, or isomers, tautomers, carriers, metabolites, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 11) A compound of formula (I) according to claim 10 wherein R is a group, optionally further substituted, selected from thienyl, furyl, pyrrolyl and phenyl.
- 12) A compound of formula (I) according to claim 11 wherein R is thienyl, furyl, pyrrolyl, N-methyl-pyrrolyl, phenyl and phenyl substituted by halogen atoms, heterocycles, heterocyloxy or heterocyclylalkyl groups.
- 13) A compound of formula (I) according to claim 12 wherein R is selected from 2-thienyl, 2-furyl, 1-methyl-pyrrolyl-2-yl, phenyl, 4-fluorophenyl, 4-(1-methyl-piperidyl-4-yloxy)phenyl, 4-(1-methyl-piperazinyl-4-yl)phenyl, 4-(1-methyl-piperazinyl-4-yl-methyl)phenyl, 4-(pyrrolidin-1-yl)methyl-phenyl, 4-(piperidin-1-yl)methyl-phenyl, 4-(1-methyl-piperazin-4-yl)methyl-phenyl, 4-(morpholino-1-yl)methyl-phenyl, 4-(alkylamino)methyl-phenyl, 4-(dialkylamino)methyl-phenyl or 4-(morpholino-4-yl)phenyl.
- 14) A compound of formula (I) according to claim 10 wherein one of R₁ and R₂ is a hydrogen atom or a methyl group and the remaining one of R₁ and R₂ is methyl, ethyl or a group -CH₂NR'R'' wherein R' and R'' are as set forth above.
- 15) A compound of formula (I) according to claim 10 wherein R₁ and R₂, together with the carbon atom to which they are attached, form a C₃-C₈ cycloalkyl group.
- 16) A compound of formula (I) according to claim 15 wherein R₁ and R₂, together with the carbon atom to which they are attached, form a cyclopropyl or cyclopentyl group.
- 17) A compound of formula (I) wherein R, R₁ and R₂ are as set defined in claim 10 and R₃ represents a hydrogen, fluorine or chlorine atom, or a group selected from hydroxy, methoxy or cyano.
- 18) A compound of formula (I) according to claim 10 wherein R is optionally substituted, in any of its free positions, by from 1 to 6 groups, selected from: halogen, nitro, carboxy, cyano, alkyl, polyfluorinated alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl; aryl, heterocyclyl, alkyl-heterocyclyl, heterocyclyl-alkyl, amino-alkyl, amino groups and derivatives thereof such as alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, ureido, alkylureido or arylureido; carbonylamino groups and derivatives thereof such as formylamino, alkylcarbonylamino,

58

alkenylcarbonylamino, arylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino; hydroxy groups and derivatives thereof such as alkoxy, polyfluorinated alkoxy, aryloxy, heterocytyloxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, cycloalkanyloxy or alkylideneaminoxy; carbonyl groups and derivatives thereof such as alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, cycloalkyloxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl; sulfated derivatives such as alkylthio, arylthio, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, arylsulfonyloxy, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl or dialkylaminosulfonyl.

19) A compound of formula (I) according to claim 10, optionally in the form of a pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from the group consisting of:

- 1) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 2) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 3) N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 4) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 6) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 7) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 8) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 9) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 10) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 11) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 12) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 13) N-(1-ethyl-1-phenylpropyl)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 14) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-(1-phenylcyclopentyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 15) N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 16) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 17) N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 10 18) N-(1-phenylcyclopropyl)-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 19) N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 20) N-[(1R)-1-phenylpropyl]-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 21) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 22) 3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino)-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 20 23) 3-(2-furoylamino)-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 24) 3-(2-furoylamino)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 25) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 26) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino)-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 27) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl)amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 30 28) 3-[(4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]benzoyl)amino)-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 29) N-(1-methyl-1-phenylethyl)-3-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 30) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 31) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 32) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 33) N-(1-ethyl-1-phenylpropyl)-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 34) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-(1-phenylcyclopentyl)-1H-10 thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 35) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-(1-phenylcyclopropyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 36) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 37) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 38) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 39) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-20 carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 40) 3-[4-(isopropylamino-methyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 41) 3-[4-(1,1-Dioxo-1-thiomorpholin-4-ylmethyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 25 42) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 43) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 44) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-30 carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 45) 4-[4-[5-(1-Methyl-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-3-ylcarbamoyl]-benzyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;
- 46) 3-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-ylmethyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;

- 47) 3-(4-Piperazin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 48) 3-(4-Imidazol-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 5 49) 3-(4-Thiazolidin-3-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 50) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 51) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 10 52) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 53) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 15 54) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 55) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 56) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 20 57) 3-[4-(4-tert-Butyl-piperazin-1-ylmethyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 58) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 25 59) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 60) 3-Phenylacetylamino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 61) 3-(4-Dimethylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 30 62) 3-(4-Cyclopropylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 63) 3-(4-Cyclobutylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;

- 64) 3-{4-[(Isopropyl-methyl-amino)-methyl]-benzoylamino}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 65) 3-(4-Cyclopentylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 5 66) 3-{4-[(Diisopropylamino)-methyl]-benzoylamino}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 67) 3-(4-Aminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 68) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 10 69) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 70) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 15 71) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 72) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 73) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 20 74) 3-(4-Piperidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 75) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 25 76) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 77) 3-(4-Azetidin-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 78) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 30 79) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 80) 3-(4-Morpholin-4-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;

- 81) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;
- 82) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;
- 5 83) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;
- 84) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide;
- 85) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide;
- 10 86) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide;
- 87) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide;
- 15 88) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide;
- 89) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amide;
- 90) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;
- 20 91) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;
- 92) 3-[(4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]benzoyl)amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-amide;
- 25 93) 3-(4-Cyclopropylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 94) 3-(4-Cyclopropylaminomethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 95) 3-[4-(Isopropylamino-methyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 30 96) 3-[4-(Isopropylamino-methyl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 97) 3-(4-Azepan-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;

64

- 98) 3-(4-Azepan-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl)-amide;
- 99) 3-(4-Pyrazol-1-ylmethyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 5 100) 3-(4-methoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 101) 3-(3-methoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 102) 3-(2-methoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 10 103) 3-(3-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 104) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 15 105) 3-(4-Dimethylamino-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 106) 3-[(Furan-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 107) 3-[(Thiophene-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 20 108) 3-[(1-Methyl-1H-pyrrole-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 109) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 25 110) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 111) 3-[(Pyridine-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 112) 3-[(Pyridine-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 30 113) 3-[(Pyridine-4-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 114) 3-(4-Chloro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;

- 115) 3-(4-Phenoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 116) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 5 117) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 118) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 119) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 10 120) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 121) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-ethyl-1-phenyl-propyl)-amide;
- 15 122) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopentyl)-amide;
- 123) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 124) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 20 125) 3-(4-Trifluoromethoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-2-morpholin-4-yl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 126) 3-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 25 127) 3-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 128) 3-(4-Fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide;
- 129) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-ethyl-1-phenyl-propyl)-amide;
- 30 130) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-amide;
- 131) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopentyl)-amide;

- 132) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 133) 3-(4-Fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 5 134) 3-(4-Methoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopropyl)-amide;
- 135) 3-(4-Trifluoromethoxy-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-phenyl-cyclopropyl)-amide;
- 136) 3-[(6-Morpholin-4-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 10 137) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 138) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-pyridin-4-yl-ethyl)-amide;
- 15 139) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 140) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 141) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 20 142) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 143) 3-(4-Methanesulfonyl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 25 144) 3-[4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;
- 145) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-ethyl]-amide;
- 146) 3-[4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoylamino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-methyl-1-(3-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-ethyl]-amide;
- 30 147) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 148) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid [1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;

- 149) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
[1-(3-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 150) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
[1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 5 151) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
[1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 152) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
[1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 153) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
10 [1-(3-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 154) 3-[(Thiophene-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
[1-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 155) 3-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-
fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 15 156) 3-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(3-
fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 157) 3-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(4-
fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 158) 3-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid 1-(2-
20 methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 159) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 160) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 25 161) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-5-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(4-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 162) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 163) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
30 carboxylic acid 1-(2-fluoro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 164) 3-[(1-Methyl-1H-pyrazole-2-carbonyl)-amino]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
carboxylic acid 1-(2-methoxy-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amide;
- 165) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid
((R)-1-phenyl-ethyl)-amide;

166) 3-(4-Morpholin-4-yl-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid ((S)-1-phenyl-ethyl)-amide;

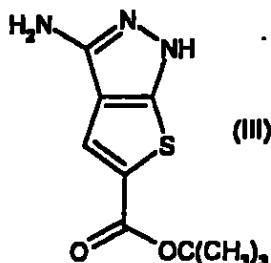
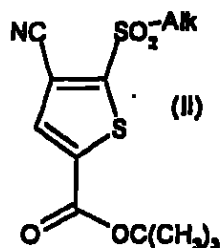
167) 3-Benzoylamino-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide

5 168) 3-(3-Fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;

169) 3-(2-Fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (1-methyl-1-phenyl-ethyl)-amide;

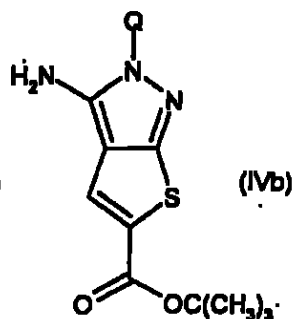
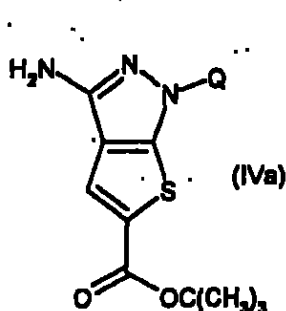
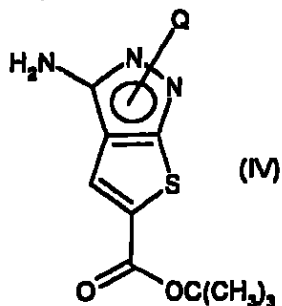
10 20) A process for preparing the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, according to claim 10, which process comprises:

a) reacting a compound of formula (II), wherein Alk stands for a lower alkyl group, with hydrazine or a hydrazine salt and reacting the thus obtained intermediate compound under acidic conditions so as to obtain a compound of formula (III)



15

(b) reacting the compound of formula (III) with any suitable pyrazole nitrogen atom protecting agent, so as to obtain a compound of formula (IV), in any one of its tautomeric forms (IVa) or (IVb)

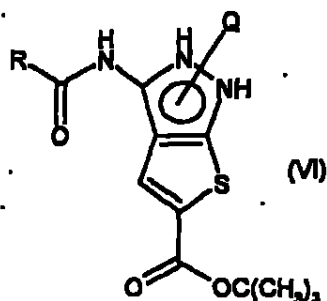


20

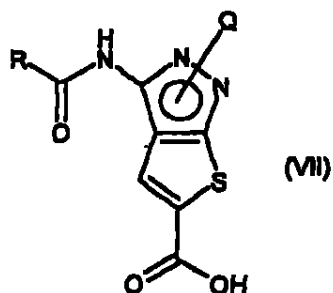
and wherein Q represents the said protecting group;

69

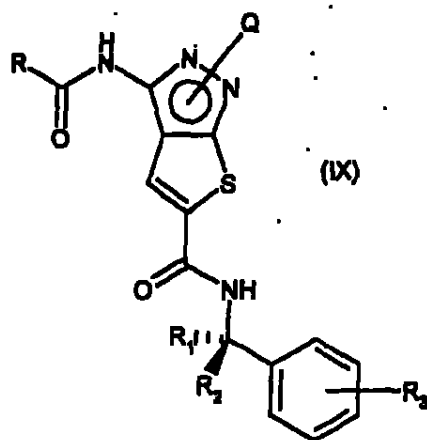
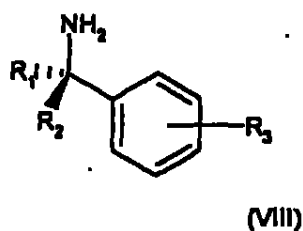
c) acylating the compound of formula (IV) with a compound of formula (V), wherein R is as defined in claim 10 and Z represents a suitable leaving group, so as to obtain a compound of formula (VI)



5 d) selectively hydrolyzing the tert-butyl carboxyester group so as to obtain a compound of formula (VII)



10 e) reacting the compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) wherein R₁, R₂ and R₃ are as defined in claim 10, in the presence of any suitable condensing agent, so as to obtain a compound of formula (IX)



(f) deprotecting the compound of formula (IX) from the Q pyrazole nitrogen atom protecting group so as to obtain the compound of formula (I) and, whenever desired, converting the compound of formula (I) into a pharmaceutically acceptable salt or converting the salt thereof into the free compound of formula (I).

5

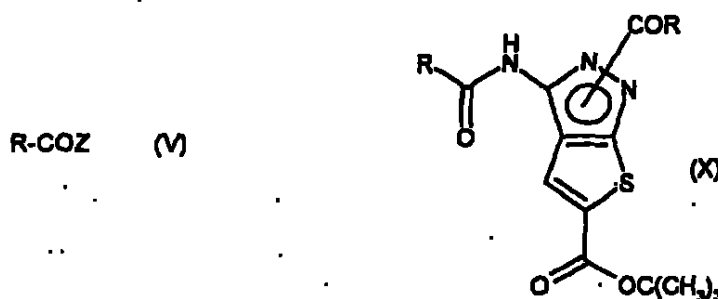
21) The process according to claim 20 wherein, within the compounds of formula (II), Alk represents ethyl.

10

22) The process according to claim 20 wherein, within the compounds of formula (IV), Q represents the group ethoxycarbonyl (-COOEt).

23) A process for preparing the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, according to claim 10, which process comprises:

15 a') reacting the compound of formula (III) being obtained in step (a) of claim 20 with an excess of a compound of formula (V), wherein R is as defined in claim 10 and Z represents a suitable leaving group, so as to obtain a compound of formula (X)



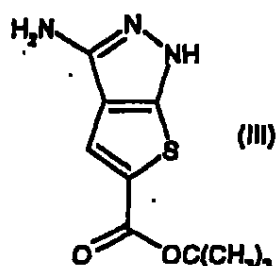
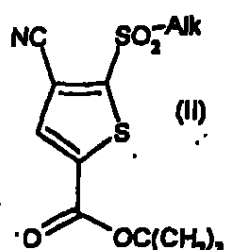
20 b') deprotecting the compound of formula (X) at the pyrazole nitrogen atom, as per step (f) of the process, and further reacting the resultant compound as per the remaining steps (d) and (e), according to claim 20.

24) The process according to any one of claims 20 or 23 wherein, within the compounds of formula (V), Z represents a chlorine or bromine atom.

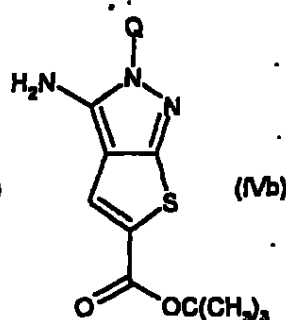
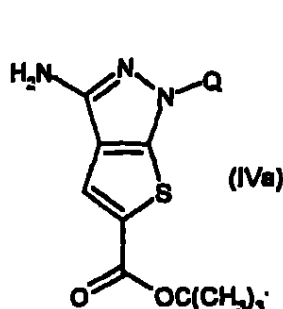
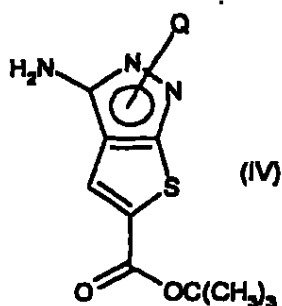
25) A process for preparing the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, according to claim 10, which process comprises:

71

a) reacting a compound of formula (II), wherein Alk stands for a lower alkyl group, with hydrazine or a hydrazine salt and reacting the thus obtained intermediate compound under acidic conditions so as to obtain a compound of formula (III)

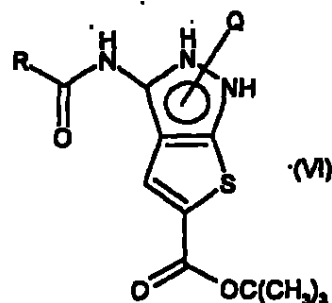


5 (b) reacting the compound of formula (III) with any suitable pyrazole nitrogen atom protecting agent, so as to obtain a compound of formula (IV), in any one of its tautomeric forms (IVa) or (IVb)



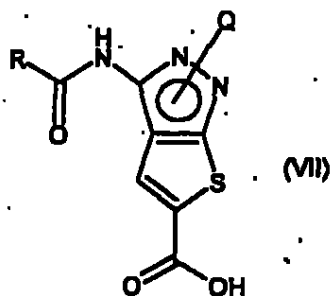
and wherein Q represents the said protecting group;

10 c) acylating the compound of formula (IV) with a compound of formula (V), wherein R is as defined in claim 10 and Z represents a suitable leaving group, so as to obtain a compound of formula (VI)

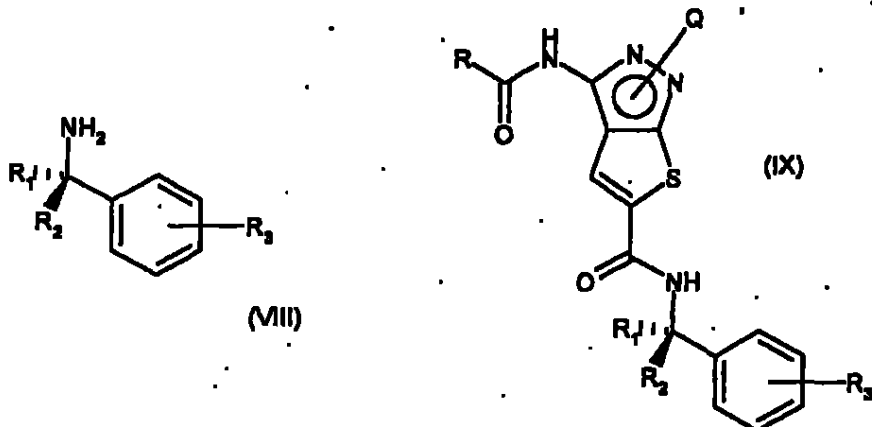


72

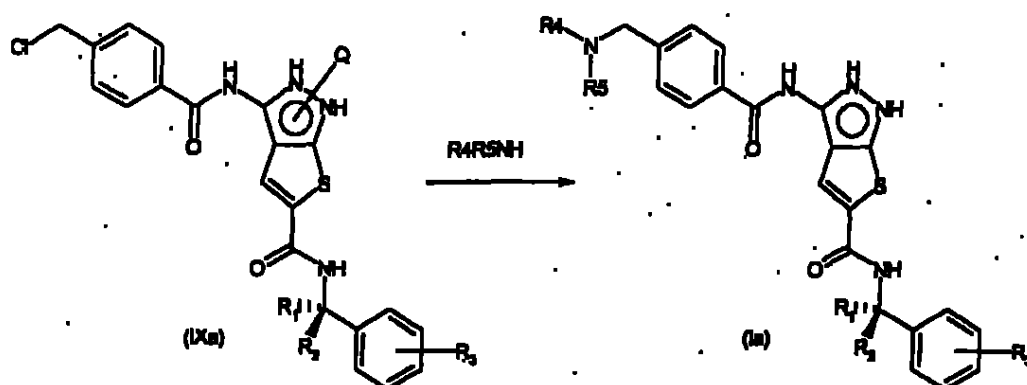
d) selectively hydrolyzing the tert-butyl carboxyester group so as to obtain a compound of formula (VII)



e) reacting the compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 10, in the presence of any suitable condensing agent, so as to obtain a compound of formula (IX)



f) treating derivatives of formula IX, wherein R is a phenyl group substituted at position 4' with a chloromethyl group with ammonia or a primary or secondary amine to deprotect and converting them into a compound of formula I, wherein R is an optionally substituted 4'-(amino-methyl)phenyl group:



26) A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, carrier and/or diluent.

5

27) A pharmaceutical composition according to claim 26 further comprising one or more chemotherapeutic agents.

28) A product or kit comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, or pharmaceutical compositions thereof as defined in claim 26, and one or more chemotherapeutic agent, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in anticancer therapy.

29) A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, for use as a medicament.

15

30) Use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 10, in the manufacture of a medicament with antitumor activity.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/001021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4162 A61P35/00 A61P31/12 A61P25/28 A61P17/06
A61P19/02 A61P9/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/013146 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A.; TONANI, ROBERTO; BINDI, SIMONA; FANCELLI, DANI) 12 February 2004 (2004-02-12) cited in the application the whole document	1-30
X	WO 2004/007504 A (PHARMACIA ITALIA S.P.A.; TONANI, ROBERTO; BINDI, SIMONA; FANCELLI, DANI) 22 January 2004 (2004-01-22) cited in the application page 2, line 3 - page 5, line 30 page 6, line 1 - line 7 page 6, line 19 - page 8, line 9 page 8, line 3 - line 9 page 26, line 13 - page 34, line 12 page 34, line 13 - page 36, line 10 example 11 claims 1-19	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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 underline 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.
- 'd' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2005

Date of mailing of the international search report

19/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Economou, D

75

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/001021

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004013146	A	12-02-2004	AU	2003250040 A1	23-02-2004
			CA	2493680 A1	12-02-2004
			WO	2004013146 A1	12-02-2004
WO 2004007504	A	22-01-2004	AU	2003254337 A1	02-02-2004
			CA	2492673 A1	22-01-2004
			WO	2004007504 A1	22-01-2004

DERIVADOS 1H-TIENO[2,3-c]PIRAZOL ÚTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a derivados tieno-pirazol, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las comprenden, y a su uso como agentes terapéuticos, en particular en el tratamiento de cáncer y trastornos de proliferación celular.

Antecedentes

El mal funcionamiento de proteína quinasas (PKs) es la característica distintiva de muchas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes relacionados con cánceres en humanos codifican PKs. El aumento de las actividades de las PKs también se relaciona con muchas enfermedades no malignas, como por ejemplo hiperplasia benigna de la próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación celular vascular lisa asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

Las PKs se relacionan también con condiciones inflamatorias y la multiplicación de virus y parásitos. Las PKs también puede desempeñar un papel importante en la patogénesis y el desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

Para una referencia general al mal funcionamiento o la mala regulación de las PKs véase, por ejemplo, Current Opinion In Chemical Biology 1999, 3, 459 - 465.

Entre las varias proteína quinasas que en el arte se sabe que se

relacionan con el crecimiento de las células cancerosas figuran las Aurora quinasas, en particular Aurora-2.

Se descubrió que Aurora-2 se sobreexpresa en varios tipos de tumores diferentes. Su locus del gen está mapeado en 20q13, una región cromosómica frecuentemente amplificada en muchos cánceres, incluyendo los de mamas [Cancer Res. 1999, 59(9), 2041-4] y de colon.

La amplificación de 20q13 se relaciona con una mala prognosis en pacientes con cáncer de mamas nódulo-negativos y un aumento en la expresión de Aurora-2 es indicativo de una mala prognosis y se relaciona con la disminución del tiempo de supervivencia en pacientes de cáncer de vejiga [J. Natl. Cancer Inst., 2002, 94(17), 1320-9]. Para una referencia general sobre el papel que desempeña Aurora-2 en la función anormal de los centrosomas en el cáncer véase también Molecular Cancer Therapeutics, 2003, 2, 589 – 595 y Curr. Opin. Genet. & Dev. 2004, 14(1), 29 – 36.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un objeto de la invención consiste en proveer compuestos útiles en terapia como agentes contra muchas enfermedades causadas por una mala regulación de la actividad proteína quinasa y/o asociadas con dicho problema y, más en particular, por la actividad de las Aurora quinasas.

Otro objeto consiste en proveer compuestos que poseen actividad inhibidora de proteína quinasa y, más en particular, con la actividad inhibidora de Aurora quinasas.

Ahora, los inventores de la presente han descubierto que algunos compuestos tieno-pirazol, y derivados de los mismos, poseen actividad inhibidora de proteína quinasa, por ejemplo poseen actividad inhibidora de

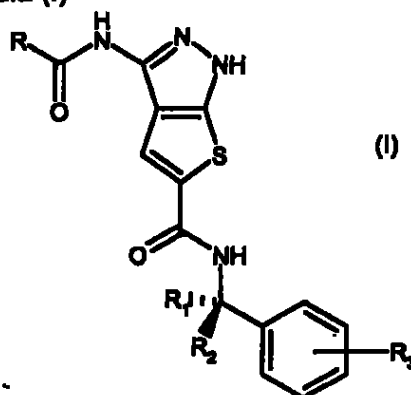
Aurora quinasas.

Más específicamente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de varios cánceres que incluyen, pero que no se limitan a: carcinoma como por ejemplo de vejiga, mamas, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y Rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las PKs y de las Aurora quinasas en la regulación de la proliferación celular, dichos derivados tieno-prazol también son útiles en el tratamiento de varios trastornos proliferativos celulares tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna de la próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación celular vascular lisa asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

Por lo tanto, en una primera forma de realización, la presente invención

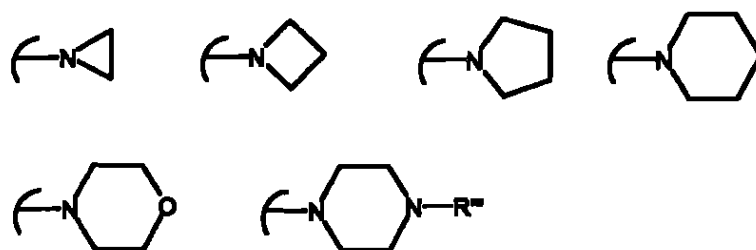
proporciona un método para tratar trastornos proliferativos celulares causados por una actividad proteínica quinasa alterada y/o asociados con la misma, que comprenden administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



donde

R es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un grupo -CONH₂ ó -CH₂NR'R'' o, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, R₁ y R₂ pueden formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆; siempre y cuando por lo menos uno de R₁ y R₂ sea diferente de un átomo de hidrógeno; R' y R'' son el mismo o diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R'' pueden formar un anillo heterocíclico de fórmula:



donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

R₃ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo que se selecciona entre hidroxil, ciano, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o alcohol C₁-C₃;

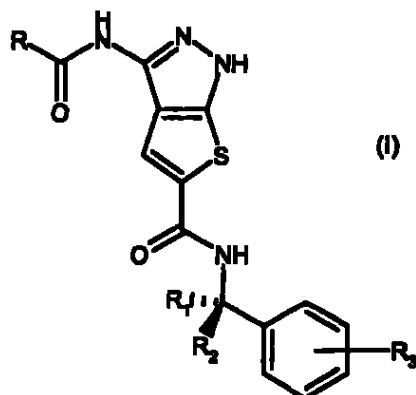
o isómeros, tautómeros, vehículos, metabolitos, prodrogas, y sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

El método anterior permite el tratamiento de trastornos proliferativos celulares causados por la actividad alterada de las Aurora quinasas y/o asociadas con las mismas.

En una forma de realización preferida del método que se describió, el trastorno proliferativo celular es cáncer.

Los tipos de cáncer específicos que se pueden tratar incluyen carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de la tiroides, y sarcoma de Kaposi.

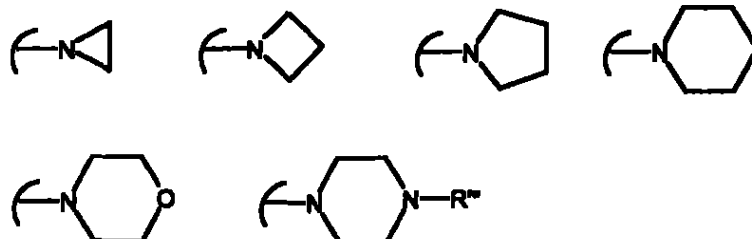
La presente invención también provee un compuesto de fórmula (I)



donde

R es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁ y R₂ son el mismo o son diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un grupo -CONH₂ o -CH₂NR'R'' o, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, R₁ y R₂ pueden formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆; siempre y cuando por lo menos uno de R₁ y R₂ sea diferente de un átomo de hidrógeno; R' y R'' son el mismo o diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R'' pueden formar un anillo heterocíclico de fórmula



donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

R₃ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo que se selecciona

entre hidroxil, ciano, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o alcoxi C₁-C₃;

o isómeros, tautómeros, vehículos, metabolitos, prodrogas, y sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

La presente invención también incluye métodos de síntesis de los compuestos tleno-pirazol de fórmula (I) y las sales aceptables para uso farmacéutico, así como las composiciones farmacéuticas que las comprenden.

Se obtendrá fácilmente un entendimiento más completo de la invención y de muchas de las ventajas que se consiguen con la misma, al comprenderla mejor por referencia a la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el arte se conocen varios compuestos heterocíclicos como inhibidores de proteína quinasa.

Como ejemplo, se han revelado derivados 2-carboxamido-pirazol y 2-ureldo-pirazol como inhibidores de proteína quinasa en las solicitudes de patente internacional WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 y WO 02/70515, todas ellas a nombre del inventor de la presente.

También se han revelado compuestos bicíclicos fundidos que comprenden unidades pirazol y que poseen actividad inhibidora de quinasas en las solicitudes WO 00/69846, WO 02/12242, WO 03/028720, WO 03/097810 así como en WO2004007504 y WO2004013146 (que respectivamente reivindican la prioridad de US 60/398.174 del 17 de Julio de 2002; y US 60/398.121 del 25 de Julio de 2002) todas ellas a nombre del inventor de la presente.

Además, los derivados 5-fenilsulfonil-tleno[2,3-c]pirazol se conocen también en el arte como intermediarios de síntesis para la preparación de

estructuras heterocíclicas más complejas, según se informa en Monatshefte für Chemie 128, 687-696 (1997).

El alcance de la fórmula general de la patente WO2004013146 mencionada anteriormente abarca los compuestos de la presente invención pero en la misma no se dan ejemplos específicos.

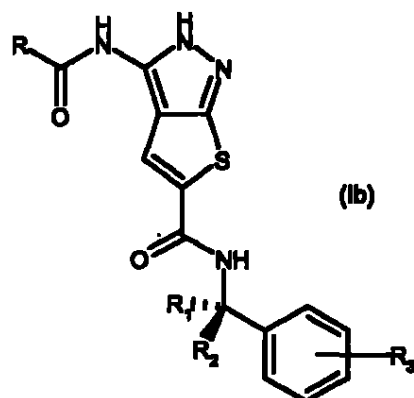
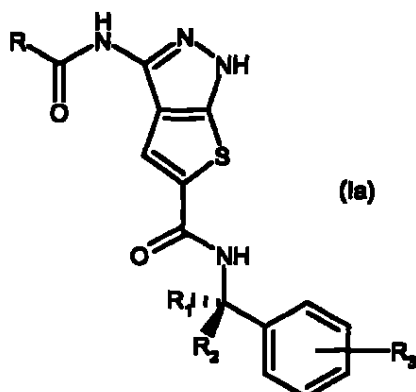
Los compuestos de fórmula (I) de la invención tienen átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden existir como isómeros ópticos individuales, como mezclas racémicas o como cualquier otra mezcla que comprenda una mayor parte de uno de los dos isómeros ópticos, todos los cuales se consideran abarcados por el alcance de la presente invención.

De la misma manera, también está dentro del alcance de la presente invención el uso como agentes antitumorales de todos los isómeros posibles y sus mezclas y tanto de los metabolitos como de los bioprecusores aceptables para uso farmacéutico (que también se denominan prodrogas) de los compuestos de fórmula (I).

Las prodrogas son cualquier compuesto unido covalentemente, que libere *in vivo* la droga activa original, de acuerdo con la fórmula (I).

En los casos donde los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, cada forma se contempla que está incluida dentro de la presente invención ya sea que exista en equilibrio o con predominio de una forma.

Como tal, a no ser que se especifique de otra manera, cuando se indica solamente una de las siguientes formas tautoméricas de fórmula (Ia) o (Ib), se debe entender que la restante aún está comprendida dentro del alcance de la invención:



A no ser que se especifique de otra manera, en la presente descripción, el término "grupo anillo" significa cualquier sistema de anillo aromático carbocíclico de 1 ó 2 unidades de anillo, tanto fundidas como conectadas entre sí a través de una única unión, que incluyen por ejemplo grupos fenilo, α - o β -naftilo o bifenilo.

El término heteroarillo significa cualquier anillo heterocíclico aromático que puede comprender un heterociclo opcionalmente benzocondensado de 5 ó 6 miembros con entre 1 y 3 heteroátomos que se seleccionan entre N, O o S.

De esa manera, los ejemplos no limitantes de grupos heteroarillo de acuerdo con la invención pueden incluir, por ejemplo, piridilo, piraznilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenilpirrolilo, furilo, fenilfurilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, etcétera.

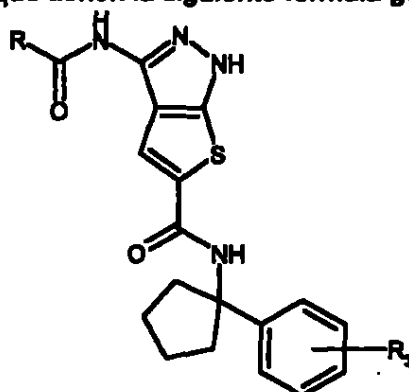
El término alquilo C_1 - C_3 o alcoxi C_1 - C_3 lineales o ramificados significa cualquiera de los grupos como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

El término átomo de halógeno significa un átomo de flúor, cloro, bromo o

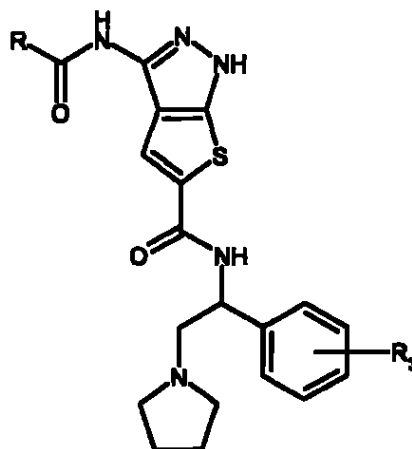
yodo.

El término cicloalquilo C_3-C_6 significa cualquier grupo como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Está claro que, como dichos mismos grupos cicloalquilo se pueden formar cuando R_1 y R_2 se toman junto con el átomo de carbono al cual están unidos, de esa manera se pueden obtener espiro compuestos cíclicos. Como ejemplo, cuando R_1 y R_2 forman juntos un grupo ciclopentilo, aquí se consideran los derivados que tienen la siguiente fórmula general:



Cuando se consideran los derivados de fórmula (I) donde R_1 o R_2 representan un grupo $-CH_2NR'R''$ y R' y R'' están conectados entre sí mediante el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se pueden formar unidades heterocíclicas de esa manera como para la fórmula general. Solo como ejemplo, cuando se tienen en cuenta a R_1 como hidrógeno y a R_2 como un grupo $-CH_2NR'R''$ con R' y R'' conectados entre sí de tal manera de formar un grupo pirrolidinil-1-ilo, aquí se consideran los compuestos que tienen la siguiente fórmula general:



De todo lo anterior, para alguien con experiencia está claro que los compuestos de fórmula (I) de la invención se caracterizan por la presencia de una unidad, que de aquí en adelante se denominará simplemente como una unidad bencilamino, donde el grupo metileno está sustituido necesariamente por lo menos por uno de los grupos R_1 y R_2 que es diferente del hidrógeno.

De acuerdo con los significados que se le asignaron a R, any de los grupos arilo o heteroarilo anteriores opcionalmente puede estar sustituido adicionalmente en cualquiera de sus posiciones libres por uno o más grupos, por ejemplo entre 1 y 6 grupos, que se selecciona entre: halógeno, nitró, carboxi, ciano, alquilo, alquilo polifluorado, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno; grupos arilo, heterociclo, alquil-heterociclo, heterociclo-alkilo, amino-alkilo, amino y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquilureido o arilureido; grupos carbonilamino y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino; grupos hidroxí y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi,

heterocililoxi, alquilarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi o alquilideneaminox; grupos carbonilo y derivados de los mismos tales como, por ejemplo, alquilarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloxyarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados sulfurados tales como, por ejemplo, alquilitio, arilitio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, arilsulfoniloxi, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo. .

A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los anteriores sustituyentes puede estar sustituido adicionalmente por uno o más de los grupos que se mencionaron anteriormente.

A no ser que se especifique de otra manera, el término grupo alquilo o alcoxi significa aquí, cualquier grupo alquilo o alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, abarcando de esa manera a los grupos alquilo o alcoxi C_1-C_3 mencionados anteriormente y que también comprende *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi, *n*-pentiloxi, *n*-hexiloxi, etcétera.

A no ser que se especifique de otra manera, el término grupo alquenoilo o alquinoilo significa aquí, cualquier grupo alquenoilo o alquinoilo C_2-C_6 insaturado lineal o ramificado tal como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-, 2- ó 3-butenilo, pentenilo, hexenilo, etnilo, 1- ó 2-propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etcétera.

El término alquilo o alcoxi polifluorado significa cualquier grupo alquilo o alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado según se definió antes, donde se reemplaza más de un átomo de hidrógeno por átomos de flúor tales como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,2-

difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil-2-ilo, etcétera.

El término grupo heterociclo, heterociclilo o heterocíclico también significa un heterociclo opcionalmente benzocondensado de entre 4 y 7 de miembros, por lo tanto abarcando a los grupos heterocíclicos aromáticos que también se conocen como grupos heteroarilo, tanto saturados como parcialmente insaturados, con entre 1 y 3 heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S.

Los ejemplos de dichos grupos heterocíclicos de 4 ó 7 miembros son, por ejemplo, 1,3-dioxolano, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, hexametilenimina, 1,4-hexahidrodiazepina, azetidina, etcétera.

El término cicloalquenoil significa cualquiera de los grupos cicloalquilo C_3 - C_6 mencionados anteriormente que además comprende una doble unión tal como, por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 1-ciclohexen-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, etcétera.

De todo lo anterior, para alguien con experiencia quedará claro que cualquier grupo cuyo nombre se haya identificado como un nombre compuesto tal como, por ejemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclialquilo, alquililo, ariloxi, arilalquilo, alquilcarbonilo, etcétera, se deberá entender como construido de la manera convencional a partir de las partes de las cuales derivan. Por lo tanto, como ejemplo, el término alcoxi-heterociclil-alquilo significa un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido por un heterociclo sustituido adicionalmente con alcoxi, donde alquilo, heterociclo y alcoxi son según se definieron antes. De la misma manera, el término alquil-heterocicliloxi

significa un grupo heterocíclico sustituido adicionalmente con alquilo.

El término "sales aceptables para uso farmacéutico" abarca las sales que se utilizan comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea aceptable para uso farmacéutico. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención aceptables para uso farmacéutico que son apropiadas se pueden preparar a partir de un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, algunos de cuyos ejemplos son los ácidos fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzóico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, pantoténico, toluensulfónico, 2-hidroxi-etansulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algínico, hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición básica de los compuestos de la presente invención aceptables para uso farmacéutico que son apropiadas incluyen sales de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas de N,N'-dibenciletilenediamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenediamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaina. Todas dichas sales se pueden preparar utilizando medios convencionales a partir de los correspondientes

compuestos de la presente invención, por ejemplo haciéndolos reaccionar con el ácido o la base apropiados.

Una clase preferida de compuestos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) donde R es un grupo, que opcionalmente está sustituido adicionalmente, que se selecciona entre tienilo, furilo, pirrolilo y fenilo.

Más preferiblemente, dentro de la clase anterior, se encuentran los derivados de fórmula (I) donde R es tienilo, furilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, fenilo y fenilo sustituido con átomos de halógeno, heterociclos, grupos amino-alquilo, grupos heterociclilo o heterociclilalquilo.

Aún más preferiblemente, dentro de la clase anterior de compuestos de fórmula (I), R se selecciona entre 2-tienilo, 2-furilo, 1-metilpirrolil-2-ilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-(1-metilpiperidil-4-ilo)fenilo, 4-(1-metilpiperazinil-4-ilo)fenilo, 4-(1-metilpiperazinil-4-ilmetil)fenil 4-(pirrolidin-1-ilo)metilfenilo, 4-(piperidin-1-ilo)metilfenilo, 4-(1-metilpiperazin-4-ilo)metilfenilo, 4-(morfolino-1-ilo)metilfenilo, 4-(alquilamino)metilfenilo, 4-(dialquilamino)metilfenilo o 4-(morfolino-4-ilo)fenilo.

Otra clase preferida de compuestos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) donde uno de R_1 y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y el restante de R_1 y R_2 es metilo, etilo o un grupo $-CH_2NR'R''$ donde R' y R'' son según se estableció anteriormente.

Otra clase preferida de compuestos de la invención está representada por los derivados de fórmula (I) donde R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_3-C_6 y, aún más preferiblemente, ciclopropilo o ciclopentilo.

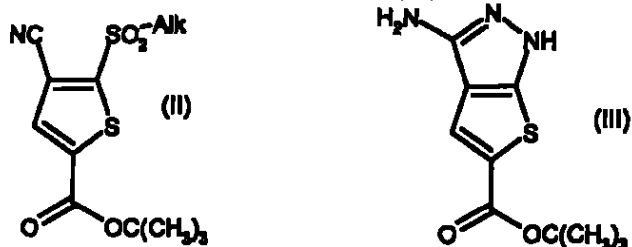
Otra clase preferida de compuestos de la invención está representada

por los derivados de fórmula (I) donde R, R₁ y R₂ son según se estableció anteriormente y R₃ representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo que se selecciona entre hidroxil, metoxil o clano.

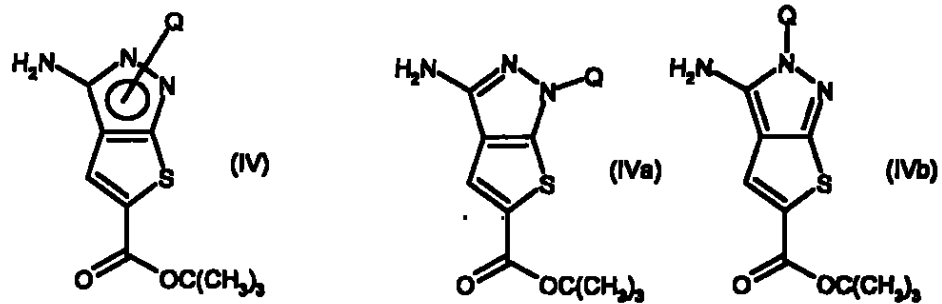
Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal aceptable para uso farmacéutico, véase la siguiente sección experimental.

Según se indicó anteriormente, un objeto adicional de la presente invención está representado por el proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, donde dicho proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde Alk significa un grupo alquilo inferior, con hidracina o una sal de hidracina y hacer reaccionar el compuesto intermedio que se obtiene de esa manera en condiciones ácidas de manera de obtener un compuesto de fórmula (III)

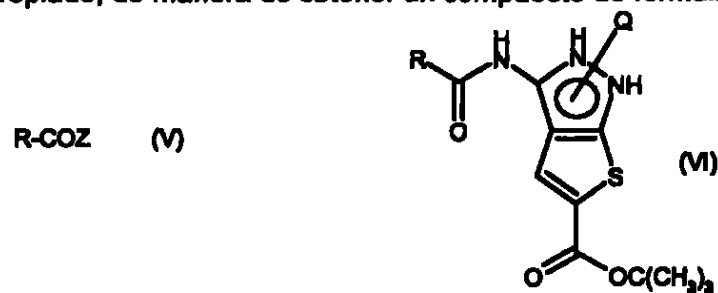


(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con algún agente protector del átomo de nitrógeno del pirazol que sea apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (IV), en cualquiera de su formas tautoméricas (IVa) o (IVb)

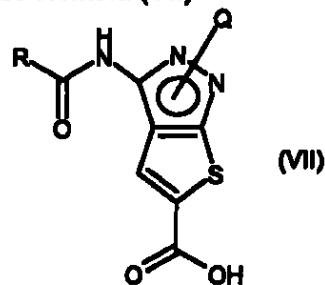


y donde Q representa el antedicho grupo protector;

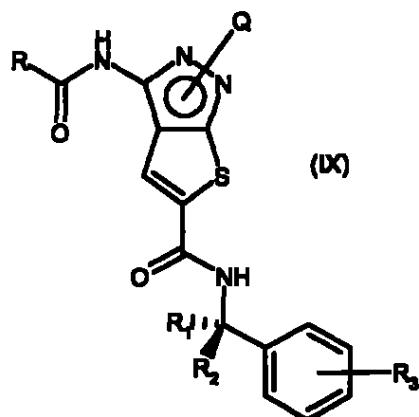
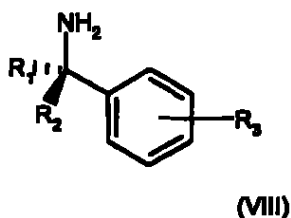
c) acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), donde R es según se estableció anteriormente y Z representa un grupo saliente apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (VI)



d) hidrolizar de manera selectiva el grupo éster de ter-butilo de manera de obtener un compuesto de fórmula (VII)



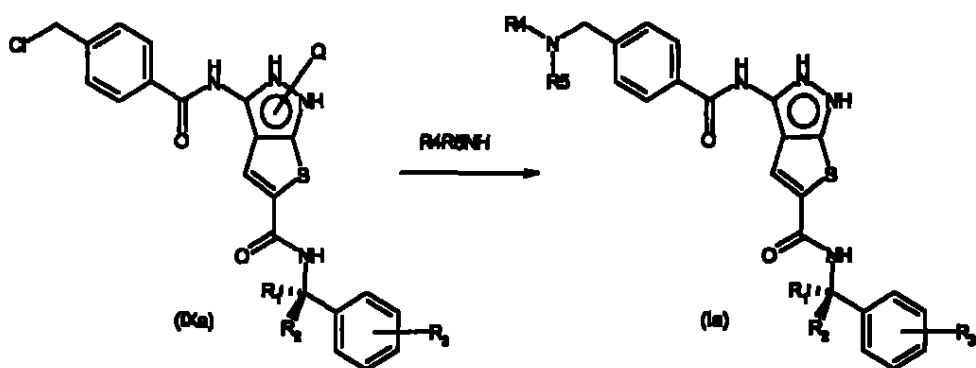
e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) donde R₁, R₂ y R₃ son según se estableció anteriormente, en presencia de algún agente de condensación apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (IX)



f) eliminar la protección del compuesto de fórmula (IX) del grupo protector Q del átomo de nitrógeno del pirazol de manera de obtener el compuesto de fórmula (I) y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal aceptable para uso farmacéutico o convertir la sal del mismo en el compuesto de fórmula (I) libre.

Opcionalmente, un compuesto de fórmula I donde R es un grupo 4'-(amino-metil)fenilo opcionalmente sustituido, se puede preparar de la siguiente manera:

f') tratar derivados de fórmula IX, donde R es un grupo fenilo sustituido en la posición 4' con un grupo clorometilo usando amoníaco o una amina primaria o secundaria para desproteger y convertirlos en un compuesto de fórmula I, donde R es un grupo 4'-(amino-metil)fenilo opcionalmente sustituido, según se muestra en la siguiente esquema:



El proceso anterior es un proceso de síntesis de análogos, que se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos que se conocen en el arte.

De lo anterior, a las personas con experiencia en el arte les quedará claro que si un compuesto de fórmula (I), preparado de acuerdo con el proceso anterior, se obtiene como una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros puros de fórmula (I), que se lleva a cabo de acuerdo con técnicas convencionales, aún queda dentro del alcance de la presente invención.

De acuerdo con el paso (a) del proceso, la reacción entre un compuesto de fórmula (II) e hidracina o una sal de hidracina, por ejemplo diclorhidrato de hidracina o sulfato o acetato de hidracina, se puede llevar a cabo en presencia de cantidades catalíticas de un ácido como por ejemplo ácido clorhídrico, acético o sulfúrico, o en presencia de cantidades catalíticas de a ácido de Lewis como por ejemplo dimetil esterato de trifluoruro de boro. Como alternativa, esta misma reacción también se puede llevar a cabo en presencia de cantidades catalíticas de una base fuerte como por ejemplo metóxido de sodio.

La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua, metanol o etanol, a una temperatura dentro del rango entre

aproximadamente temperatura ambiente y la de reflujo y durante un tiempo que varía entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 18 horas.

De acuerdo con una forma de realización preferida, entre los compuestos de fórmula (II), Alk representa a grupo alquilo inferior lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquilo C₁-C₆ y aún más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄.

Preferiblemente, el paso (a) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con hidrato de hidracina en metanol, etanol o tetrahidrofurano a una temperatura dentro del rango entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El intermediario 4-clano-5-hidracinotiofeno-2-carboxilato de ter-butilo que se obtiene se puede separar ya sea del medio de reacción y procesar adicionalmente como para los ejemplos de trabajo o, como alternativa, se puede procesar directamente por ciclización de tal manera de dar el compuesto de fórmula (III). La ciclización se lleva a cabo a una temperatura dentro del rango entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 50°C en metanol o etanol, y en presencia de cantidades catalíticas de un ácido mineral como por ejemplo ácido clorhídrico o sulfúrico.

De acuerdo con el paso (b) del proceso, luego se protege el derivado tleno-pirazol de fórmula (III) que se obtiene de esa manera, de acuerdo con métodos que se conocen bien, en el átomo de nitrógeno del pirazol. Como ejemplo, la protección anterior puede ocurrir con un clorocarbonato de alquilo, en un solvente apropiado como por ejemplo tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura dentro del rango entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 35°C y durante un tiempo que varía entre aproximadamente 30 minutos y

aproximadamente 72 horas, en presencia de un neutralizador de protones conveniente como por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina.

De acuerdo con el paso (c) del proceso, luego se hace reaccionar el compuesto de fórmula (IV) con cualquier agente acilante de fórmula (V) apropiado de manera tal de obtener el compuesto de fórmula (VI), trabajando de acuerdo con métodos que se conocen bien en el arte para la preparación de derivados carboxamido. Típicamente, en el compuesto de fórmula (V), Z representa un átomo de halógeno y, aún más preferiblemente, un átomo de bromo o cloro.

La reacción se lleva a cabo en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura dentro del rango entre aproximadamente -10°C a reflujo y durante un tiempo que varía entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 96 horas, en presencia de un neutralizador de protones conveniente como por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.

De lo anterior, a una persona con experiencia le queda claro que la protección anterior del el átomo de nitrógeno del pirazol, en el paso (b), es particularmente ventajosa porque en el paso (c) impide que ocurra la acilación con el compuesto de fórmula (V) en el átomo de nitrógeno del pirazol.

De acuerdo con el paso (d) del proceso, la función carboxiléster del compuesto de fórmula (VII) se hidroliza de manera selectiva de manera tal de obtener el grupo carboxi correspondiente.

La reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico en dioxano, operando a temperatura ambiente y

durante un tiempo apropiado, por ejemplo de hasta 72 horas.

De acuerdo con el paso (e) del proceso, el compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar después con un derivado amino apropiado de fórmula (VIII) de manera de obtener el compuesto de fórmula (IX) correspondiente.

De lo anterior queda claro para una persona con experiencia que dicha reacción se puede llevar a cabo de diferentes maneras y condiciones operativas, que se conocen ampliamente en el arte de la preparación de carboxamidas.

Como ejemplo, la reacción entre los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) se puede llevar a cabo en presencia de un agente acoplante tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodilimida, 1,3-diisopropilcarbodilimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodilimida, N-ciclohexilcarbodilimida-N'-propiloximetil poliestireno o N-ciclohexilcarbodilimida-N'-metil poliestireno, en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida a una temperatura dentro del rango entre aproximadamente -10°C y la de reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 96 horas. Opcionalmente, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un apropiado catalizador, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de un reactivo acoplante adicional como por ejemplo N-hidroxibenzotriazol.

Como alternativa, esta misma reacción también se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando un método de anhídridos mixtos, utilizando un cloroformiato de alquilo como por ejemplo cloroformiato de etilo, isobutilo, o

isopropilo, en presencia de una base terciaria como por ejemplo trietilamina, N,N-dilisopropiletilamina o piridina, en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, o N,N-dimetilformamida, a una temperatura dentro del rango entre aproximadamente -30°C y la temperatura ambiente.

De acuerdo con el paso (f) del proceso, el átomo de nitrógeno del pirazol del compuesto de fórmula (IX) se desprotege en condiciones básicas y trabajando de acuerdo con técnicas convencionales, por ejemplo por tratamiento con hidróxido de sodio o potasio acuoso en presencia de un cosolvente apropiado como por ejemplo metanol, etanol, dimetilformamida, 1,4-dioxano, o por tratamiento con una amina terciaria como por ejemplo trietilamina o N,N-dilisopropiletilamina y utilizando un alcohol como metanol o etanol como solvente. La desprotección puede ocurrir a una temperatura dentro del rango entre aproximadamente 18°C y la temperatura de reflujo del solvente, durante un tiempo que varía entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 72 horas.

Por último, de acuerdo con el paso f') del proceso, se sustituye el átomo de cloro bencillico del compuesto de fórmula (IXa) por tratamiento con amoníaco o una amina primaria o secundaria en un solvente apropiado como metanol, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, a una temperatura dentro del rango entre 0°C a la temperatura de reflujo del solvente. En dichas condiciones también ocurre la eliminación simultánea del grupo protector en el nitrógeno del pirazol.

Se desea, la formación de una sal de un compuesto de fórmula (I) o la conversión de la correspondiente sal del mismo en el compuesto libre (I), de

acuerdo con el paso (f) del proceso, se puede llevar a cabo fácilmente de acuerdo con métodos que se conocen bien en el arte.

Según apreciará una persona con experiencia en el arte, al preparar los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, es necesario proteger correctamente los grupos funcionales opcionales tanto de las materias primas como de sus intermediarios que podrían originar reacciones secundarias no deseadas, utilizando técnicas convencionales. De la misma manera, la conversión de estos últimos en los compuestos libres desprotegido se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

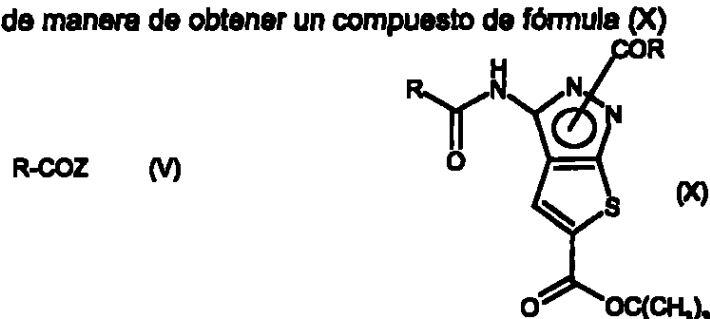
Por lo tanto, cuando se funcionaliza correctamente el derivado tieno-pirazol del proceso protegido en el átomo de nitrógeno del pirazol por formación de carboxamido, en los pasos (c) y (e) del proceso, la subsiguiente desprotección puede ocurrir en condiciones operativas suaves, permitiendo así obtener el compuesto de fórmula (I) que se desea.

Si se desea, de acuerdo con una forma de realización alternativa de la invención, el compuesto de fórmula (III) del paso (a) se puede hacer reaccionar con un exceso del compuesto de fórmula (V), trabajando según se informa en el paso (c), de manera de conseguir la funcionalización que se desea en la unidad amino y, hasta entonces, la protección del átomo de nitrógeno del pirazol.

Por lo tanto, un objeto adicional de la invención consiste en un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, donde dicho proceso comprende:

a') hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) que se obtuvo en el paso (a) del proceso con un exceso de un compuesto de fórmula (V), donde R

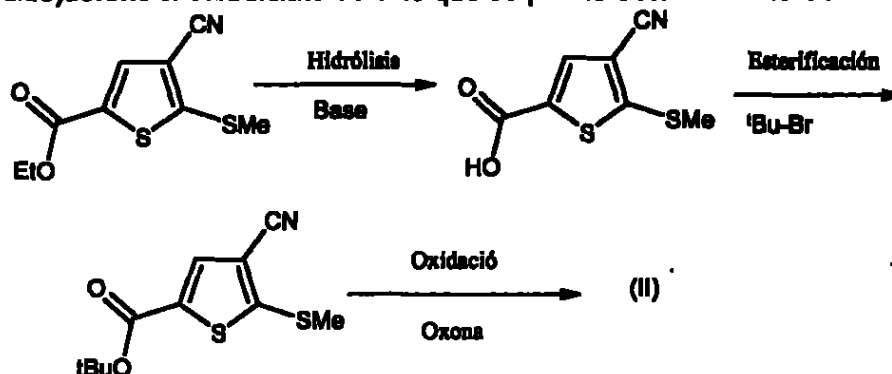
es según se estableció anteriormente y Z representa un grupo saliente apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (X)



b') eliminar la protección del compuesto de fórmula (X) en el átomo de nitrógeno del pirazol, como en el paso (f) del proceso, y hacer que siga reaccionando el compuesto que se obtiene de acuerdo con los pasos restantes (d) y (e).

Todos los compuestos de fórmula (II), (V) y (VIII) son conocidos o se pueden obtener de acuerdo con métodos conocidos.

Como ejemplo, la materia prima de fórmula (II) donde Alk significa metilo se puede obtener fácilmente según sigue, comenzando a partir de 4-ciano-5-(metiltio)tiófeno-2-carboxilato de etilo que se puede obtener comercialmente:



La hidrólisis del grupo etoxycarbonilo se lleva a cabo de acuerdo con métodos que se conocen bien, por ejemplo en presencia de soluciones

alcalinas acuosas como por ejemplo hidróxido de sodio acuoso.

De la misma manera, la esterificación se lleva a cabo de acuerdo con condiciones operativas que se conocen bien, en presencia de un agente alquilante como bromuro de ter-butilo o dicarbonato de di-terbutilo, en un solvente apropiado como por ejemplo dimetilformamida o tetrahidrofurano.

Por último, la conversión del grupo alquiltio en alquilsulfonilo se puede realizar en presencia de cualquier agente oxidante apropiado tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, ácido 3-cloroperoxibenzolico u oxona, en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, diclorometano, DMF, acetona, tolueno, acetonitrilo, metanol, etanol, agua, ácido acético, a una temperatura dentro del rango entre aproximadamente -10°C y la de reflujo y durante un tiempo que varía entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 4 días.

Para una referencia general a la preparación de los compuestos de fórmula (II) véase, como ejemplo, J. Bloorg. Med. Chem. Lett. 11(2001), 915-918; EP-A-234622; así como la siguiente sección experimental.

FARMACOLOGÍA

Los compuestos de fórmula (I) son activos como inhibidores de proteína quinasa, más en particular como inhibidores de Aurora quinasas y por lo tanto son útiles, por ejemplo, para restringir la proliferación no regulada de células tumorales.

En terapia, se pueden utilizar en el tratamiento de diferentes tumores, como por ejemplo los que se mencionaron antes, así como en el tratamiento de otros trastornos proliferativos celulares como por ejemplo psoriasis, proliferación celular vascular lisa asociada con aterosclerosis y estenosis y

restenosis post-quirúrgicas.

La actividad inhibidora y la potencia de los compuestos seleccionados se determina mediante un método de ensayo que se basa en el uso de la tecnología SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

El ensayo consiste en la transferencia por la quinasa de una unidad fosfato radiomarcada hacia un sustrato biotinilado. El producto biotinilado marcado con ^{33}P que se obtiene se deja unir a cuentas SPA recubiertas con estreptavidina (capacidad de biotina 130pmol/mg), y la luz emitida se mide en un contador de centelleo.

Ensayo de inhibición de actividad Aurora-2

Reacción de la quinasa: se agregaron 8 μM de péptido biotinilado (4 repeticiones de LRRWSLG), 10 μM de ATP (0,5 uCi de $\text{P}^{33}\text{Y-ATP}$), 7,5ng de inhibidor de Aurora 2, en un volumen final de 30 μl de solución reguladora de pH (HEPES 50mM pH 7,0, MgCl_2 10mM, DTT 1mM, 0,2mg/ml de BSA, ortovanadato 3 μM) a cada cavidad de una placa de 96 cavidades con fondo en U. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se detuvo la reacción y el péptido biotinilado se capturó agregando 100 μl de suspensión de cuentas.

Estratificación: se agregaron 100 μl de CsCl_2 5M a cada cavidad y se dejó reposar durante 4 horas antes de la cuenta de radioactividad en el instrumento Top-Count.

Determinación de IC_{50} : se probaron los inhibidores a diferentes concentraciones dentro del rango entre 0,0015 y 10 μM . Los datos experimentales se analizaron utilizando el programa de computadora GraphPad Prism utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{valor base} + (\text{valor max.} - \text{valor base}) / (1 + 10^{((\log/C_{50} - x) \cdot \text{pendiente}))}$$

donde x es el logaritmo de la concentración de Inhibidor, y es la respuesta; y comienza en el valor de base y continúa hasta el valor max. con una forma sigmoidea.

Cálculo de KI:

Método experimental: La reacción se llevó a cabo en solución reguladora de pH (Tris 10mM, pH 7,5, MgCl₂ 10mM, BSA 0,2mg/ml, DTT 7,5mM) conteniendo enzima 3,7nM, histona y ATP (proporción constante de ATP frío/marcado 1/3000). La reacción se detuvo con EDTA y el sustrato se capturó sobre fosfomembrana (placas Multiscreen de 96 cavidades de Millipore). Después de un intenso lavado, se leyeron las placas Multiscreen en un Top-Count. Se midieron los controles (tiempo cero) para cada concentración de ATP e histona.

Diseño experimental: se midieron las velocidades de reacción a cuatro concentraciones de ATP, sustrato (histona) e Inhibidor. Se diseñó una matriz de concentración de 80 puntos alrededor de los respectivos valores de Km de ATP y del sustrato, y los valores de IC₅₀ del Inhibidor (0,3, 1, 3, 9 veces la Km o valores de IC₅₀). Un experimento preliminar en ausencia de Inhibidor y a las diferentes concentraciones ATP y sustrato permite seleccionar un único punto final de tiempo (10 min) en el rango lineal de la reacción para el experimento de determinación de la KI.

Estimaciones de parámetros cinéticos: se estimaron Parámetros cinéticos por regresión simultánea no lineal de cuadrados mínimos utilizando la [Ec. 1] (inhibidor competitivo con respecto al ATP, mecanismo al azar)

utilizando el conjunto de datos completo (80 puntos):

$$v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + \alpha \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot (K_b + \frac{B}{\beta})} \quad [\text{Ec. 1}]$$

donde A= [ATP], B= [Sustrato], I= [Inhibidor], V_m= velocidad máxima, K_a, K_b, K_i the constantes de disociación de ATP, sustrato e Inhibidor respectivamente. α y β son el factor de cooperatividad entre el sustrato y el ATP que se están uniendo y el sustrato y el Inhibidor que se están uniendo respectivamente.

Los compuestos de la invención se probaron adicionalmente, *in vitro*, para evaluar los efectos anti-proliferativos sobre cultivos de células.

Ensayo *in vitro* de proliferación celular

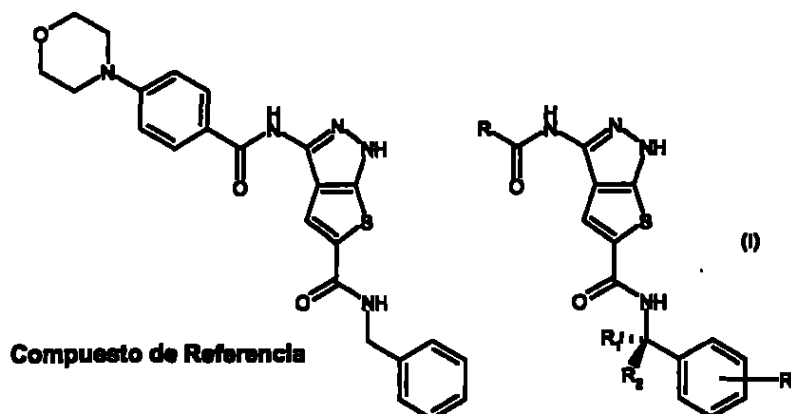
Se sembró la línea celular de cáncer de colon humano HCT-116 a 5000 células/cm² en placas de 24 cavidades (Costar) Utilizando medio F12 (Gibco) suplementado con FCS al 10% (EuroClone, Italia) L-glutamina 2mM y penicilina/estreptomicina al 1% y se mantuvo a 37°C, 5% de CO₂ y una humedad relativa del 96%. El día siguiente, se trataron las placas por duplicados con 5μl de una dilución apropiada de compuestos comenzando con una solución madre 10mM en DMSO. En cada placa se incluyeron dos cavidades de control sin tratar. Luego de 72 horas de tratamiento, se retiró el medio y las células se desprendieron de cada cavidad utilizando 0,5ml de Tripsina al 0,05% (p/v), EDTA al 0,02% (p/v) (Gibco). Las muestras se diluyeron con 9,5ml de isotón (Coulter) y se contaron utilizando un contador de células Multisizer 3 (Beckman Coulter). Los datos se evaluaron como un porcentaje de las cavidades de control:

% de CTR= (Tratado - Blanco)/(Control - Blanco).

Los valores de IC_{50} se calcularon mediante LSW/Análisis de datos utilizando el ajuste a una curva sigmoidea de Microsoft Excel.

En los anteriores ensayos, se vio que los compuestos de fórmula (I) de la invención poseen una notable actividad inhibidora de proteína quinasas, por ejemplo actividad inhibidora de Aurora-2. Véase, como ejemplo, la siguiente tabla I que informa los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención sobre los que se probó su actividad como inhibidores de Aurora-2 quinasa (IC_{50} nM) y su efectos antiproliferativos sobre las células (IC_{50} nM).

Es interesante que, dichos mismos derivados se probaron en comparación con un compuesto estructuralmente muy parecido, que aquí se define como Compuesto de Referencia, que se revela específicamente en la patente solicitud PCT/EP03/07531 mencionada anteriormente - véase compuesto No. 421 del ejemplo 6.



Compuesto de Referencia: N-bencil-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

107
106

Compuesto (1) [R= 4-(morfolinil-4-il)fenilo; R₁= R₂= metilo; R₃= H]:
N-(1-metil-1-feniletíl)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzól)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

Compuesto (2) [R= 4-(morfolinil-4-il)fenilo; R₁ y R₂ juntos= -CH₂-CH₂-; R₃= H]: 3-[(4-morfolin-4-ilbenzól)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

Compuesto (3) [R= 4-(morfolinil-4-il)fenilo; R₁= metilo; R₂= H; R₃= F]:
N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(4-morfolin-4-ilbenzól)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

Compuesto (5) [R= 4-(morfolinil-4-il)fenilo; R₁= (pirrolidinil-1il)metilo; R₂= R₃= H]: 3-[(4-morfolin-4-ilbenzól)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

Compuesto (29) [R= 4-(4-metilpiperazinil-1-il)fenilo; R₁= R₂= metilo; R₃= H]: N-(1-metil-1-feniletíl)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzól]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

Compuesto (36) [R= 4-(4-metilpiperazinil-1-il)fenilo; R₁= metilo; R₂= R₃= H]: 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzól]amino]-N-[(1R)-1-feniletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

Compuesto (16) [R= 2-tienilo; R₁= R₂= metilo; R₃= H]: N-(1-metil-1-feniletíl)-3-[(tlen-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida.

Tabla I

Compuesto	Inhibición de Aurora-2 IC ₅₀ (nM)	Antiproliferación celular IC ₅₀ (nM)
Compuesto de Referencia	18	184

(1)	5	6
(2)	3	23
(3)	6	35
(5)	9	30
(29)	1	2
(36)	1	5
(16)	3	56

Sorprendentemente, la actividad inhibidora de Aurora-2 de los compuestos de la invención resultó ser constante y notablemente superior a la del Compuesto de Referencia.

Además, esos mismos compuestos mostraron poseer efectos antiproliferativos sobre las células significativamente superiores a los del Compuesto de Referencia que se probó en las mismas condiciones.

De todo lo anterior, los novedosos compuestos de fórmula (I) de la invención parecen poseer un perfil biológico, si se considera como una totalidad, que es inesperadamente superior que el del compuesto más cercano de WO2004013146 y, por lo tanto, son ventajosos en particular, en terapias contra trastornos proliferativos asociados con una actividad Aurora-2 quinasa alterada.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agentes únicos o bien, como alternativa, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos como por ejemplo terapia con radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de

ciclooxigenasa (por ejemplo inhibidores de COX-2), inhibidores de metalproteinasa de matriz, inhibidores de telomerasa, inhibidores de tirosina quinasa, agentes anti-receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo inhibidores de angiogénesis), inhibidores de farnesilo transferasa, inhibidores de la vía de transducción de la señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, etcétera.

Si se formula como una dosis fija, dicha combinación de productos emplea los compuestos de la presente invención dentro del rango de dosificación que se describe más adelante y el otro agente activo para uso farmacéutico dentro del rango de dosificación aprobado.

Cuando sea inapropiada una formulación de combinación, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en secuencia con agentes anticáncer conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención que son apropiados para administrar a un mamífero, por ejemplo, a humanos, se pueden administrar por las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, condiciones del paciente y de la ruta de administración.

Por ejemplo, una dosificación apropiada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede variar dentro del rango entre aproximadamente 30 y aproximadamente 500mg por dosis, entre 1 y 5 veces al día. En general se administrarán dosis menores cuando se emplee una ruta parental. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa en general se utilizará una dosis dentro del rango, por ejemplo, entre 0,5mg y

30mg por kg de peso corporal. Los compuestos de la invención se pueden administrar en varias formas de dosificación, por ejemplo, por vía oral, en forma de tabletas, cápsulas, tabletas recubiertas con azúcar o película, soluciones o suspensiones líquidas; por vía rectal en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, intramuscular, o a través de inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico asociada con un excipiente aceptable para uso farmacéutico, que puede ser un vehículo o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan habitualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéutica apropiada.

Por ejemplo, junto con el compuesto activo, las formas orales sólidas pueden contener diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de papa; lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o almidón glicolato de sodio; mezclas efervescentes; tinturas; endulzantes; agentes humectantes como por ejemplo lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, no tóxico y sustancias farmacológicamente inactiva que se utilizan en formulaciones farmacéuticas. Dichos preparados farmacéuticos se pueden fabricar de maneras conocidas, por ejemplo, por medio de mezcla, granulado,

formación de tabletas, y procesos de recubrimiento con azúcar o de recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, por ejemplo, jarabes, emulsiones y suspensiones.

Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como vehículo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de vehículos, goma natural, agar agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

Las suspensiones o soluciones para inyección intramuscular pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo aceptable para uso farmacéutico, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad apropiada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyección o infusión intravenosa pueden contener, como vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden tener la forma de soluciones estériles, acuosas, isotónicas, salinas o pueden contener propilenglicol como vehículo.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo aceptable para uso farmacéutico, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo éster de ácido graso y polioxietilensorbitan o lecitina.

A continuación se dan los siguientes ejemplos para ilustrar mejor la presente invención, sin imponerle ningún tipo de limitación.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Se utilizó el siguiente método de HPLC para el análisis de los compuestos, según se especifica en los ejemplos de síntesis que se establecen más adelante. Según se utiliza aquí, el término "Rt" se refiere al tiempo de retención (minutos) para el compuesto, utilizando el método de HPLC que se especifica a continuación.

Método LC-MS

La HPLC/MS se llevó a cabo en una columna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50mm, 3,5µm) Utilizando un sistema Waters 2790 HPLC equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de cuadrupolo único, equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI). Como fase móvil A se utilizó acetato de amonio 5mM en una solución reguladora de pH de (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B fue agua/acetonitrilo (5:95). Gradiente de 10 a 90% de B en 8 minutos, se mantuvo al 90% de B durante 2 min. Detección UV a 220nm y 254nm. Velocidad de flujo 1ml/min. Volumen de inyección 10µl. Barrido completo, rango de masas entre 100 y 800 amu. El voltaje del capilar fue de 2,5KV; la temperatura de la fuente fue de 120°C; Cono de 10V. Los Tiempos de retención (Rt de LC-MS) se dan en minutos a 220nm o 254nm. Las masas se dan como proporciones m/z.

Ejemplo 1

Ácido 4-cloro-5-(metiltio)tiófeno-2-carboxílico

Se agregó hidróxido de sodio acuoso (solución 20% p/p, 9ml) a una solución de 4-cloro-5-(metiltio)tiófeno-2-carboxilato de etilo (10g, 44mmol) en 1,4-dioxano (100ml) a 5°C.

Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se agregó

agua (500ml) a la mezcla de reacción y se ajustó el pH a aproximadamente 2,5 agregando solución 2N de ácido clorhídrico acuoso. Se separó un sólido blanco por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 8,5g del compuesto del título.

LC-MS: Rt 2,4; $[M+H]^+$ 200.

Ejemplo 2

4-cloro-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxilato de ter-butilo

Se agitó una mezcla de ácido 4-cloro-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxílico (2,0g, 10mmol), cloruro de benciltrimetilamonio (2,25g, 10mmol), bromuro de ter-butilo (54ml, 480mmol) y carbonato de potasio anhidro (36g, 260mmol) en dimetilacetamida (100ml) a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (400ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (eluyente acetato de etilo/n-hexano 3:1) rindiendo así 1,5g del compuesto del título.

LC-MS: Rt 7,4; $[M+H]^+$ 256.

Ejemplo 3

4-Cloro-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato de ter-butilo

Se agitó una mezcla de 4-cloro-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxilato de ter-butilo (1,4g, 5,5mmol) y oxona (14,4g, 21,5mmol) en dimetilformamida (100ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua (400ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad para dar 1,5g del compuesto del título.

LC-MS: Rt 6,2; $[M+H]^+$ 288.

Ejemplo 4**4-ciano-5-hidracinotiofeno-2-carboxilato de ter-butilo**

Se agitó una mezcla de 4-ciano-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato de ter-butilo (2,0g, 7,0mmol) e hidrato de hidracina (1,7ml) en alcohol metílico (30ml) a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100ml) y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Después de una purificación por cromatografía (n-hexano/acetato de etilo 3:2), se obtuvo 1g del compuesto del título.

LC-MS: Rt 5,6; [M+H]⁺ 240.

Ejemplo 5**3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de ter-butilo**

Se agitó una mezcla de 4-ciano-5-hidracinotiofeno-2-carboxilato de ter-butilo (1,0g, 4,2mmol) y ácido clorhídrico (0,7ml de una solución al 37%) en alcohol metílico (15ml) a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50ml) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar 0,9g del compuesto del título.

LC-MS: Rt 4,5; [M+H]⁺ 240.

Ejemplo 6**1-etil-3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo**

Se agregó lentamente una solución de clorocarbonato de etilo (4,90ml, 51,7mmol) en tetrahidrofurano (THF, 60ml) a una mezcla de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de ter-butilo (12,0g, 50,2mmol) y diisopropiletilamina (DIEA, 51,5ml, 301mmol) en THF (300ml), manteniendo la

temperatura entre -5 y -10°C. La reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 5 minutos y luego se le dejó alcanzar temperatura ambiente. La mezcla que se obtuvo se evaporó a sequedad al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material sin purificar que se obtuvo se trituró con éter dietílico para dar 13,7g del compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS: Rt 5,6; $[M+H]^+$ 312.

Ejemplo 7

1-etil-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo

Se agregó cloruro de oxalilo (20,2ml, 231mmol) a una suspensión de ácido 4-morfolin-4-ilbenzoico (7,98g, 38,5mmol) en diclorometano seco (DCM, 210ml) y dimetilformamida (DMF, 0,04ml). Después de refluxar la mezcla durante 6,5 horas, se eliminaron cuidadosamente los volátiles bajo presión reducida (extrayendo el residuo tres veces con tolueno). El cloruro de 4-morfolin-4-ilbenzoi como clorhidrato que se obtuvo se agregó en porciones (durante aproximadamente 0,5 horas) a una suspensión de 1-etil-3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo (8,0g, 19,3mmol) en DCM seco (200ml) y piridina (23,2ml, 289mmol), con agitación a 5°C. La suspensión que se obtuvo se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Luego se agregaron a la mezcla de reacción 300ml de DCM y 300ml de bicarbonato de sodio acuoso; la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por cromatografía (DCM/acetato de etilo 7:3) dio 4,05g del compuesto del título.

LC-MS: Rt 7,2; [M+H]⁺ 501.

Los siguientes compuestos se prepararon operando de una manera análoga y haciendo reaccionar 1-etil-3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo con el derivado cloruro de acilo apropiado:

1-etil-3-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo;

1-etil-3-[(4-fluorobenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo;

1-etil-3-[(tlen-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo;

1-etil-3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo;

1-etil-3-(2-furoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo;

1-etil-3-[(4-[(1-metilpiperidin-4-il)ox]benzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo;

1-etil-3-[(4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo.

Ejemplo 8

clorhidrato del ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

Se agregó 1-etil-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo (4,05g) a una solución de ácido clorhídrico en dioxano (88ml, solución 4N). La mezcla que se obtuvo se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Luego, se eliminaron los volátiles por evaporación

bajo presión reducida y se trituro el residuo con éter dietílico, se filtró, se lavó de manera extensiva con éter dietílico y se secó al vacío a 40°C para dar 3,4g del compuesto del título, que se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional.

LC-MS: Rt 3,1; [M+H]⁺ 445.

Los siguientes derivados se prepararon de manera análoga, operando según se informó antes y comenzando a partir del compuesto intermedio apropiado:

clorhidrato del ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-(4-metilpiperazin-1-il)benzyl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-fluorobenzyl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(tieno-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

ácido 1-(etoxicarbonil)-3-(2-furoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

clorhidrato del ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxil]benzyl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

clorhidrato del ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzyl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico.

Ejemplo 9

5-[(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzyl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de cumilamina (1,43g, 10,6mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 3,40g, 10,6mmol), clorhidrato del ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (3,40mg, 7,07mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (12,1ml, 7,07mmol) en 80ml de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego se diluyó con agua la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. Se eliminaron los volátiles por evaporación bajo presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo, se filtró, se lavó de manera extensiva con éter dietílico y se secó al vacío a 40°C, para dar 3,7g del compuesto del título, que se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional.

LC-MS: Rt 6,8; [M+H]⁺ 562.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga operando según se informó antes y comenzando a partir de los derivados intermedarios apropiados:

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-5-[(1-fenilciclopropil)amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato;

5-([[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-5-([[(1R)-1-fenilpropil]amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-5-([[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilet]amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-5-([[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilet]amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoi)amino]-5-[[1-fenilciclopropil]amino]carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoi)amino]-5-[[1-metil-1-feniletil]amino]carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoi)amino]-5-[[1R)-1-fenilpropil]amino]carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoi)amino]-5-[[1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletil]amino]carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoi)amino]-5-[[1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoi)amino]-5-[[1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]amino]carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

5-[[1-etil-1-fenilpropil]amino]carbonil]-3-[(4-fluorobenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoi)amino]-5-[[1-fenilciclopentil]amino]carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

5-[[1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]amino]carbonil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

5-[[1-metil-1-feniletil]amino]carbonil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

5-[[1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

5-[[1-fenilciclopropil]amino]carbonil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

clorhidrato del ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-[(4-metilpiperazin-1-

il)metil]benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilico;

5-([(1R)-1-fenilpropil]amino)carbonil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

5-([(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil)-3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-([(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-5-[(1-fenilciclopropil)amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-(2-furoilamino)-5-([(1-fenilciclopropil)amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-(2-furolamino)-5-([(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

5-([(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil)-3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi]amino)-5-[(1-fenilciclopropil)amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

5-([(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil)-3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo;

3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]amino)-5-[(1-fenilciclopropil)amino]carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo.

Ejemplo 10

N-(1-metil-1-feniletil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida (1)

Se agitó una suspensión de 5-([(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo (3,71g, 6,6mmol) en metanol (MeOH, 70ml) y trietilamina (TEA, 7ml) a 70°C durante 5

horas. Después de evaporar el solvente bajo presión reducida, el residuo se extrajo con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por cromatografía (DCM/MeOH 47:3) dio 2,8g del compuesto del título.

LC-mS: Rt 5,70; $[M+H]^+$ 490.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga operando según se informó antes y comenzando a partir de los derivados intermedios apropiados:

2) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,5; $[M+H]^+$ 488;

3) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,6; $[M+H]^+$ 494;

4) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,8; $[M+H]^+$ 490;

5) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilet]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 4,3; $[M+H]^+$ 545;

6) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilet]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5; $[M+H]^+$ 561;

7) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,7; $[M+H]^+$ 421;

8) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-(1-metil-1-fenilet)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 6,1; $[M+H]^+$ 423;

9) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 6,1; $[M+H]^+$ 423;

10) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilet]-1H-

tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 4,4; [M+H]⁺ 478;

11) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,9; [M+H]⁺ 427;

12) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,3; [M+H]⁺ 494;

13) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-[(4-fluorobenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 6,7; [M+H]⁺ 451;

14) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 6,5; [M+H]⁺ 449;

15) N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilettil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 4,55; [M+H]⁺ 482;

16) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,64; [M+H]⁺ 411;

17) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,63; [M+H]⁺ 415;

18) N-(1-fenilciclopropil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,43; [M+H]⁺ 409;

19) N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilettil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 3,83; [M+H]⁺ 466;

20) N-[(1R)-1-fenilpropil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,81; [M+H]⁺ 411;

21) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,84; [M+H]⁺ 408;

22) 3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 5,57; [M+H]⁺ 406;

23) 3-(2-furoilamino)-N-(1-fenildiclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 5,04; [M+H]⁺ 393;

24) 3-(2-furoilamino)-N-(1-metil-1-feniletíl)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 5,35; [M+H]⁺ 395;

25) N-(1-metil-1-feniletíl)-3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 3,76; [M+H]⁺ 518;

26) 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi]amino)-N-(1-fenildiclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 3,75; [M+H]⁺ 516;

27) N-(1-metil-1-feniletíl)-3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida; LC-mS: Rt 3,8; [M+H]⁺ 517;

28) 3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]amino)-N-(1-fenildiclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida. LC-mS: Rt 3,58; [M+H]⁺ 515.

Ejemplo 11

1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de ter-butílo

Se agregó cloruro de oxalilo (11ml, 127mmol) a una suspensión de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico (4,62g, 21mmol) en DCM (150ml) y DMF (0,15ml). Después de refluxar la mezcla durante 6,5 horas, se eliminaron cuidadosamente los volátiles bajo presión reducida (extrayendo el residuo tres veces con tolueno).

El clorhidrato del cloruro de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico que se obtuvo se agregó en porciones (durante aproximadamente 6 horas) a una suspensión de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de ter-butílo (0,62g, 2,6mmol) en DCM seco (80ml) y piridina (3,1ml, 39mmol) con agitación a 5°C.

La suspensión que se obtuvo se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Luego se agregaron 300ml de bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo (6,2g), una mezcla del compuesto del título, de ácido 4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoico y de anhídrido 4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoico, se utilizó en el siguiente ejemplo sin purificación.

Ejemplo 12

3-([4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de ter-butilo

Se trató la mezcla que se obtuvo según se describió en el Ejemplo 11 (6,2g) con MeOH (45ml) y TEA (5ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, se evaporó la solución y el residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (DCM/MeOH/ solución 7N de amoníaco en alcohol metílico 94:5:1) para dar el compuesto del título como un sólido (0,500 g).

LC-MS: Rt 4,72, $[M+H]^+$ 442.

Ejemplo 13

Clorhidrato del ácido 3-([4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

Se agitó una mezcla de 3-([4-(4-metilpiperazina-1-il)benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de ter-butilo (0,50g, 1,1mmol) en ácido clorhídrico 4M en dioxano (15ml) durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego, se eliminaron los volátiles por evaporación bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter etílico para dar 0,496g del compuesto del título como

un sólido blanco.

LC-mS: Rt (m) 1,85, [M+H]⁺ 386.

Ejemplo 14

N-(1-metil-1-feniletíl)-3-[[4-(4-metilpiperazín-1-il)benzól]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida (29)

A una suspensión enfriada con hielo de ácido 3-[[4-(4-metilpiperazín-1-il)benzól]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (113mg, 0,27mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (2,1mmol, 0,38ml) en 3ml de N,N-dimetilformamida se agregaron, gota a gota, 0,154ml de cloroforniato de etilo (1,6mmol). Después de 20 minutos, se agregó 1-metil-1-feniletilamina (0,302ml, 2,1mmol) a la solución que se obtuvo y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 16 horas, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de la evaporación del solvente, se extrajo el residuo con alcohol metílico (9ml) y trietilamina (1ml) y se agitó a 40°C durante 2 horas. Después se evaporó a sequedad la mezcla de reacción para dar un aceite, que se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílica, utilizando diclorometano/metanol/solución 7N de amoníaco en alcohol metílico (93:6:1) como eluyente, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (61 mg).

LC-mS: Rt 4,14, [M+H]⁺ 489.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga operando según se informó antes y comenzando a partir de los derivados intermedarios apropiados:

30) 3-[[4-(4-metilpiperazín-1-il)benzól]amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-

tiemo[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 4,54; [M+H]⁺ 503;

31) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 3,14; [M+H]⁺ 574;

32) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: 2,56; [M+H]⁺ 558;

33) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 4,4; [M+H]⁺ 531;

34) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino]-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 5,75; [M+H]⁺ 529;

35) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 3,47; [M+H]⁺ 501;

36) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino]-N-[(1R)-1-feniletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida LC-mS: Rt 4,54; [M+H]⁺ 489.

Ejemplo 15

1-etil-3-[(4-clorometilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo

Se agregó cloruro de 4-clorometilbenzoi(5,42g 28,7mmol) a una suspensión de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de ter-butilo (5,94g, 19,1mmol) en DCM seco (150ml) y 2,4,6-collidina (6,94g, 57,3mmol) con agitación a 20°C. La suspensión que se obtuvo se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se agregaron a la mezcla de reacción 300ml de bicarbonato de sodio acuoso y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se trituró con hexano, se filtró y se secó a 40°C al vacío para dar 8,3g del compuesto del título.

127
126

LC-MS: Rt, [M+H]⁺ 464.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga operando según se informó antes y comenzando a partir de los derivados intermedarios apropiados:

3-[(4-clorometilbenzoi)amino]-5-[[1-(fenilciclopropil)amino]carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo

Ejemplo 16

Ácido 1-(etoxycarbonil)-3-[(4-clorometilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

Se agregó 1-etil-3-[(4-clorometilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-ter-butilo (8,2g) a una solución de ácido clorhídrico en dioxano (88ml, solución 4N). La mezcla que se obtuvo se agitó a 50°C durante 2 horas. Luego, se eliminaron los volátiles por evaporación bajo presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó de manera extensiva con éter dietílico y se secó al vacío a 40°C para dar 5,7g del compuesto del título, que se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional.

LC-MS: Rt; [M+H]⁺ 408.

Ejemplo 17

5-[[1-(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil]-3-[(4-clorometilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de cumilamina (1,43g, 10,6mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 3,40g, 10,6mmol), 1-(etoxycarbonil)-3-[(4-clorometilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (2,88mg, 7,07mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (18,2ml, 10,8mmol)

en 150ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 20 horas. Después se lavó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico acuoso 2N y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminaron los volátiles por evaporación bajo presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico, se filtró, se lavó de manera extensiva con éter dietílico y se secó al vacío a 40°C, para dar 3,3g del compuesto del título, que se utilizó en el próximo paso sin purificación adicional.

LC-MS: Rt; [M+H]⁺ 408.

Elempio 18

(1-Metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-pirrolidín-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (37)

Se agregó pirrolidina (1,81ml, 21,8mmol) a una suspensión de 5-[(1-metil-1-feniletíl)amino]carbonil]-3-[(4-clorometilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de etilo (3,80mg, 7,25mmol) en 100ml de etanol seco y la mezcla que se obtuvo se agitó a 79°C durante 1 hora. Después se eliminaron los volátiles por evaporación bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/alcohol metílico/amoníaco acuoso 92:8:01) para dar 1,2g del compuesto del título.

LC-MS: Rt 3,8; [M+H]⁺ 488.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga operando según se informó antes y comenzando a partir de los derivados intermedarios apropiados:

38) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-morfolín-4-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; LC-MS: Rt 4,4; [M+H]⁺ 504.

39) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; LC-mS: Rt 4,9; $[M+H]^+$ 502.

40) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(Isopropilamino-metil)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,7; $[M+H]^+$ 476.

41) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,1; $[M+H]^+$ 552.

42) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,4; $[M+H]^+$ 522.

43) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 522.

44) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 522.

45) éster ter-butílico del ácido 4-[4-[5-(1-metil-1-feniletilcarbamol)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-ilcarbamol]bencil]piperazina-1-carboxílico; Rt 6,6; $[M+H]^+$ 603.

46) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,5; $[M+H]^+$ 520.

47) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Piperazin-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,6; $[M+H]^+$ 503.

48) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Imidazol-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,9; $[M+H]^+$ 485.

49) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-tiazolidin-3-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 6,3; $[M+H]^+$ 506.

50) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pimolidin-1-

lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,3; $[M+H]^+$ 506.

51) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,5; $[M+H]^+$ 520.

52) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 520.

53) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-azetidín-1-lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 3,7; $[M+H]^+$ 474.

54) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 492.

55) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 492.

56) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 492.

57) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(4-ter-butilpiperazin-1-lmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,4; $[M+H]^+$ 559.

58) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidín-1-lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,4; $[M+H]^+$ 506.

59) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-lmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,6; $[M+H]^+$ 520.

60) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-fenilacetilamino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 448.

61) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-dimetilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 462.

62) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-

ciclopropilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,1; $[M+H]^+$ 474.

63) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-ciclobutilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,3; $[M+H]^+$ 488.

64) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-{4-[(isopropilmetil-amino)-metil]benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,3; $[M+H]^+$ 488.

65) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-ciclopentilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,5; $[M+H]^+$ 502.

66) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-{4-[(disopropilamino)-metil]benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,1; $[M+H]^+$ 518.

67) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-aminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 434.

68) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 506.

69) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 518.

70) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 518.

71) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 518.

72) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 532

73) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-

11metilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 532.

74) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-11metilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 532.

75) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-11metilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 504.

76) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-11metilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 504

77) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-11metilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 504.

78) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolín-4-11metilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 534.

79) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolín-4-11metilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 534.

80) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolín-4-11metilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 534

81) [1-metil-1-(2-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazín-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 547.

82) [1-metil-1-(3-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazín-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 547.

83) [1-metil-1-(4-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazín-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 547.

84) [1-metil-1-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazín-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 535.

85) [1-metil-1-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazín-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; [M+H]⁺ 535.

86) [1-metil-1-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 535.

87) [1-metil-1-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi)amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 536.

88) [1-metil-1-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi)amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 536.

89) [1-metil-1-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi)amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 536.

90) [1-metil-1-(4-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi)amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 548.

91) [1-metil-1-(3-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi)amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 548.

92) [1-metil-1-(2-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoi)amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 548.

93) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-ciclopropilaminometilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 492.

94) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-ciclopropilaminometilbenzoi)amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 504.

95) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(isopropilamino-metil)-benzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 494.

96) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(isopropilamino-metil)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 506.

97) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-azepan-1-

ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,6; $[M+H]^+$ 516.

98) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azepan-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 534.

99) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-pirazol-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,0; $[M+H]^+$ 485.

Ejemplo 19

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga comenzando a partir de los derivados intermediarios apropiados, operando según se informó antes en el Ejemplo 10:

100) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-metoxi-benzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 435.

101) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(3-metoxi-benzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 435.

102) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(2-metoxi-benzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 435.

103) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(3-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 490.

104) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 503.

105) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-dimetilamino-benzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 448.

106) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-[(furan-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 395.

107) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-[(Tiofeno-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 411.

108) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirrole-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 408.

109) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 409.

110) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 409.

111) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(Piridina-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 406.

112) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(Piridina-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 406.

113) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(Piridina-4-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 406.

114) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Cloro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 439.

115) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Fenoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 497.

116) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 520.

117) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 520.

118) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 533.

119) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$

533.

120) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$

533.

121) (1-etil-1-fenil-propil)amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 6,5; $[M+H]^+$ 439.

122) (1-fenil-ciclopentil)amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 6,3; $[M+H]^+$ 437.

123) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,7; $[M+H]^+$ 429.

124) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,6; $[M+H]^+$ 429.

125) ((S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,61; $[M+H]^+$ 580.

126) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 510.

127) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 492.

128) ((S)-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)amida del ácido 3-(4-Fluorobenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,7; $[M+H]^+$ 492.

129) (1-etil-1-fenil-propil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 6,4; 518.

130) ((S)-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,4; $[M+H]^+$ 480.

131) (1-fenil-ciclopentil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-

1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 6,1; [M+H]⁺ 516.

132) [1-(3-clorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzotilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,8; [M+H]⁺ 537.

133) [1-(3-clorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Fluorobenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 6,3; [M+H]⁺ 457.

134) (1-fenil-ciclopropil)amida del ácido 3-(4-metoxi-benzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,5; [M+H]⁺ 433.

135) (1-fenil-ciclopropil)amida del ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 6,5; [M+H]⁺ 487.

136) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,2 [M+H]⁺ 491.

137) ((S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,5 [M+H]⁺ 575.

138) (1-metil-1-piridin-4-il-etil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,4 [M+H]⁺ 491.

139) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzotilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,3; [M+H]⁺ 521.

140) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,7; [M+H]⁺ 520.

141) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzotilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,4; [M+H]⁺ 521.

142) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzotilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,5; [M+H]⁺ 521.

143) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-metanosulfonilbenzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,4;

$[M+H]^+$ 483.

144) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,9 $[M+H]^+$ 538.

145) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 6,7; $[M+H]^+$ 559.

146) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,2; $[M+H]^+$ 572.

147) [1-(3-metanosulfonilfenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 4,6 $[M+H]^+$ 588.

148) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,8; $[M+H]^+$ 508.

149) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,9; $[M+H]^+$ 508.

150) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,9; $[M+H]^+$ 508.

151) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; Rt 5,7; $[M+H]^+$ 429.

152) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 441.

153) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 441.

154) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 441.

155) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(furan-2-

carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 413.

156) 1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(furan-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 413.

157) 1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(furan-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 413.

158) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(furan-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 413.

159) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 427.

160) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 439.

161) 1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 427.

162) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 426.

163) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 426.

164) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 438.

165) ((R)-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 476.

166) ((S)-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 476.

167) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-Benzollamino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 405.

168) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(3-Fluorobenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 423.

169) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(2-Fluorobenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 423.

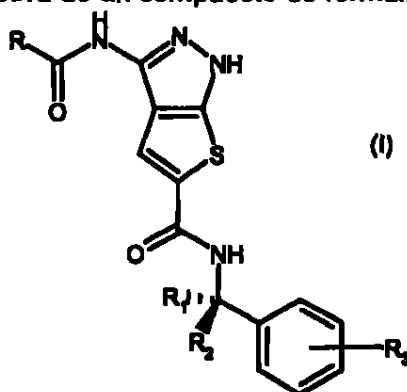
Ejemplo de Prueba Biológica

Todos los siguientes compuestos, que se probaron de acuerdo con los métodos que se describieron en la anterior sección de farmacología para ver si eran adecuados, demostraron tener valores de IC_{50} menores que 20nM para la inhibición de Aurora-2:

Compuestos: 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 11; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 27; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42; 46; 47; 48; 49; 50; 51; 53; 57; 58; 59; 62; 63; 64; 65; 122; 123; 124; 126; 131; 132; 134; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 147; 148; 149; 150 y 151.

REIVINDICACIONES

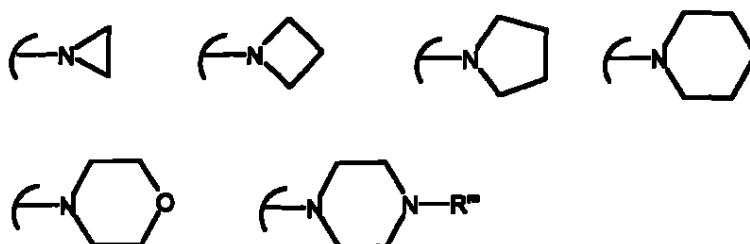
1) Un método para tratar trastornos proliferativos celulares causados por una actividad proteínica quinasa alterada y/o asociados con la misma CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



donde

R es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁ y R₂ son el mismo o son diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un grupo -CONH₂ o -CH₂NR'R'' o, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, R₁ y R₂ pueden formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆; siempre y cuando por lo menos uno de R₁ y R₂ sea diferente de un átomo de hidrógeno; R' y R'' son el mismo o diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R'' pueden formar un anillo heterocíclico de fórmula



donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado;

R_3 es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo que se selecciona entre hidroxí, ciano, alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado o alcohol C_1-C_3 ;

o isómeros, tautómeros, vehículos, metabolitos, prodrogas, y sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

2) El método de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es para tratar trastornos proliferativos celulares causados por una alteración de la actividad de las Aurora quinasas y/o que se asocian con la misma.

3) El método de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE la Aurora quinasa es Aurora 2.

4) El método de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE el trastorno proliferativo celular se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Alzheimer, viral Infecciones, auto-immune enfermedades y trastornos neurodegenerativos.

5) El método de acuerdo con la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma,

xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer foliular de la tiroides, y sarcoma de Kaposi.

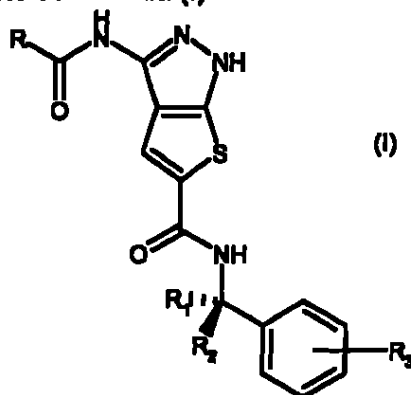
6) El método de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE el trastorno proliferativo celular se selecciona entre el grupo que consiste en hiperplasia benigna de la próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación celular vascular lisa asociada con aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y restenosis post-quirúrgicas.

7) El método de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE además comprende someter al mamífero que lo necesita a una terapia con radiación o a un régimen de quimioterapia en combinación por lo menos con un agente citostático o citotóxico.

8) El método de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE el mamífero que lo necesita es un humano.

9) Un método para inhibir la actividad quínasa de Aurora 2 CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto dicha quínasa con una cantidad efectiva de un compuesto según se definió en la reivindicación 1.

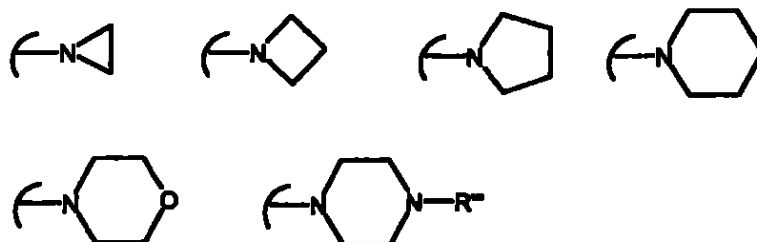
10) Un compuesto de fórmula (I)



CARACTERIZADO PORQUE

R es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁ y **R₂** son el mismo o son diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un grupo -CONH₂ o -CH₂NR'R'' o, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, **R₁** y **R₂** pueden formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆; siempre y cuando por lo menos uno de **R₁** y **R₂** sea diferente de un átomo de hidrógeno; **R'** y **R''** son el mismo o diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, **R'** y **R''** pueden formar un anillo heterocíclico de fórmula



donde **R''** es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

R₃ es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo que se selecciona entre hidroxil, clano, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o alcohol C₁-C₃;

o isómeros, tautómeros, vehículos, metabolitos, prodrogas, y sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

11) Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10
CARACTERIZADO PORQUE **R** es un grupo, que opcionalmente está sustituido adicionalmente, que se selecciona entre tienilo, furilo, pirrolilo y fenilo.

12) Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 11 CARACTERIZADO PORQUE R es fenilo, furilo, pirrolo, N-metilpirrolo, fenilo y fenil sustituido con átomos de halógeno, heterociclos, heterocililo o heterocililalquil grupos.

13) Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 12 CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 2-fenilo, 2-furilo, 1-metilpirrolo-2-ilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-(1-metilpiperidil-4-ilo)fenilo, 4-(1-metilpiperazinil-4-ilo)fenilo, 4-(1-metilpiperazinil-4-ilmetil)fenilo, 4-(pírolidin-1-ilo)metilfenilo, 4-(piperidin-1-ilo)metilfenilo, 4-(1-metilpiperazin-4-ilo)metilfenilo, 4-(morfolino-1-ilo)metilfenilo, 4-(alquilamino)metilfenilo, 4-(dialquilamino)metilfenilo o 4-(morfolino-4-ilo)fenilo.

14) Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10 CARACTERIZADO PORQUE uno de R_1 y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y el restante de R_1 y R_2 es metilo, etilo o un grupo $-CH_2NR'R''$ donde R' y R'' son según se estableció anteriormente.

15) Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10 CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo C_3-C_6 .

16) Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 15 CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo ciclopropilo o ciclopentilo.

17) Un compuesto de fórmula (I) CARACTERIZADO PORQUE R, R_1 y R_2 son según se definió en la reivindicación 10 y R_3 representa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo que se selecciona entre hidroxí, metoxí o ciano.

18) Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10 CARACTERIZADO PORQUE R está sustituido opcionalmente, en cualquiera de sus posiciones libres, con entre 1 y 6 grupos, que se seleccionan entre: halógeno, nitro, carboxi, ciano, alquilo, alquilo polifluorado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo; grupos arilo, heterociclilo, alquil-heterociclilo, heterociclil-alquilo, amino-alquilo, amino y derivados de los mismos como por ejemplo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquilureido o arilureido; grupos carbonilamino y derivados de los mismos como por ejemplo formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxcarbonilamino; grupos hidroxí y derivados de los mismos como por ejemplo alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, heterociclioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi o alquildeneaminoxi; grupos carbonilo y derivados de los mismos como por ejemplo alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxcarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloalcoxcarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados sulfurados como por ejemplo alquilitio, arilitio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, arilsulfoniloxi, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo.

19) Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE opcionalmente está en forma de una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 1) N-(1-metil-1-feniletíl)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 2) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

3) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

4) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

5) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

6) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

7) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

8) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-(1-metil-1-fenilettil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

9) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

10) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

11) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

12) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

13) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-[(4-fluorobenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

14) 3-[(4-fluorobenzoi)amino]-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

15) N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilettil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-

tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

16) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-[(tieno-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

17) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(tieno-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

18) N-(1-fenilciclopropil)-3-[(tieno-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

19) N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilettil]-3-[(tieno-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

20) N-[(1R)-1-fenilpropil]-3-[(tieno-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

21) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

22) 3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

23) 3-(2-fuorilamino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

24) 3-(2-furoilamino)-N-(1-metil-1-fenilettil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

25) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-(4-[(1-metilpiperidin-4-il)ox]benzol]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

26) 3-(4-[(1-metilpiperidin-4-il)ox]benzol]amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

27) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-(4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzol]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

28) 3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

29) N-(1-metil-1-feniletil)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

30) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

31) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

32) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

33) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

34) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

35) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

36) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]amino)-N-[(1R)-1-feniletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

37) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

38) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

39) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoi]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

40) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(isopropilamino-metil)-

benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

41) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

42) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

43) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

44) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

45) éster ter-butílico del ácido 4-{4-[5-(1-metil-1-feniletilcarbamol)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-ilcarbamol]bencil}piperazina-1-carboxílico;

46) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

47) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Piperazin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

48) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Imidazol-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

49) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-tiazolidin-3-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

50) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

51) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

52) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

53) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

54) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

55) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

56) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

57) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(4-ter-butilpiperazin-1-ilmetil)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

58) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidín-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

59) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidín-1-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

60) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-fenilacetilamino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

61) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-dimetilaminometilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

62) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-ciclopropilaminometilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

63) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-ciclobutilaminometilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

64) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-[(isopropilmetil-amino)-metil]benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

65) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-

ciclopentilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

66) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-[(diisopropilamino)-metil]benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

67) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-aminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

68) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

69) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

70) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

71) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

72) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

73) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

74) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

75) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

76) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

77) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

78) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

79) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

80) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

81) [1-metil-1-(2-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

82) [1-metil-1-(3-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

83) [1-metil-1-(4-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

84) [1-metil-1-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

85) [1-metil-1-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

86) [1-metil-1-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

87) [1-metil-1-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoll}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

88) [1-metil-1-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoll}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

89) [1-metil-1-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoll}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

90) [1-metil-1-(4-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-

4-il)ox]benzol]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

91) [1-metil-1-(3-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)ox]benzol]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

92) [1-metil-1-(2-metoxi-fenil)etil]amida del ácido 3-{4-[(1-metilpiperidin-4-il)ox]benzol]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

93) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-ciclopropilaminometilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

94) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-ciclopropilaminometilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

95) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(isopropilaminometil)-benzolamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

96) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(isopropilaminometil)-benzolamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

97) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-azepan-1-ilmetilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

98) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azepan-1-ilmetilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

99) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-pirazol-1-ilmetilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

100) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-metoxi-benzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

101) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(3-metoxi-benzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

102) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(2-metoxi-benzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

103) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(3-morfolin-4-ilbenzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

104) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzotilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

105) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-dimetilamino-benzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

106) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(furan-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

107) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(Tiofeno-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

108) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirrole-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

109) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

110) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

111) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(Piridina-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

112) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(Piridina-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

113) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(Piridina-4-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

114) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Cloro-benzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

115) -(4-Fenoxi-benzotilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico ácido

(1-metil-1-feniletil)amida;

116) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

117) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

118) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

119) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

120) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

121) (1-etil-1-fenil-propil)amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

122) (1-fenil-ciclopentil)amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

123) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

124) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

125) ((S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

126) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

127) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

128) ((S)-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)amida del ácido 3-(4-Fluorobenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

129) (1-etil-1-fenil-propil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

130) ((S)-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

131) (1-fenil-ciclopentil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

132) [1-(3-clorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzolamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

133) [1-(3-clorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Fluorobenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

134) (1-fenil-ciclopropil)amida del ácido 3-(4-metoxi-benzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

135) (1-fenil-ciclopropil)amida del ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

136) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

137) ((S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

138) (1-metil-1-piridin-4-il-etil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzolamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

139) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzolamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

140) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-

ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

141) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

142) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

143) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-(4-metanosulfonilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

144) (1-metil-1-feniletíl)amida del ácido 3-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

145) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

146) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzollamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

147) [1-(3-metanosulfonilfenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

148) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

149) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

150) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

151) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

152) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

153) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

154) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(Tiofeno-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

155) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(furan-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

156) 1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(furan-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

157) 1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(furan-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

158) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(furan-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

159) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

160) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

161) 1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

162) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

163) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

164) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[(1-metil-1H-pirazol-2-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

165) ((R)-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-

tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

166) ((S)-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

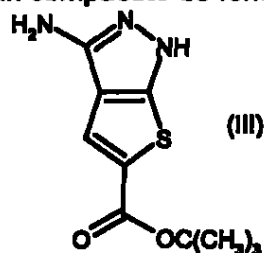
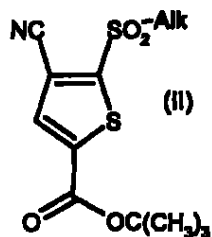
167) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-Benzollamino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

168) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(3-Fluorobenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

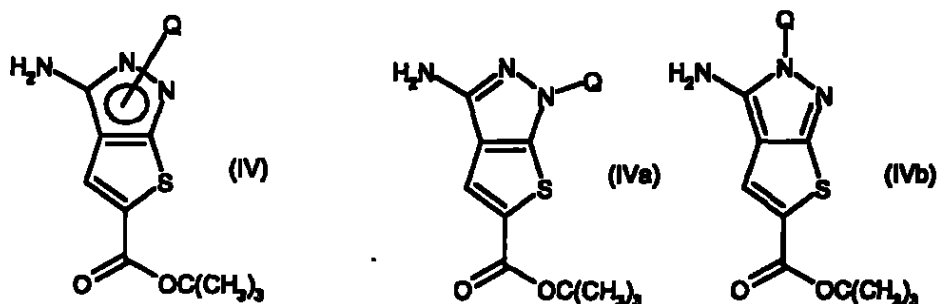
169) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(2-Fluorobenzollamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

20) Un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde Alk significa un grupo alquilo inferior, con hidracina o una sal de hidracina y haciendo reaccionar el compuesto Intermediario que se obtuvo de esa manera en condiciones ácidas de manera de obtener un compuesto de fórmula (III)

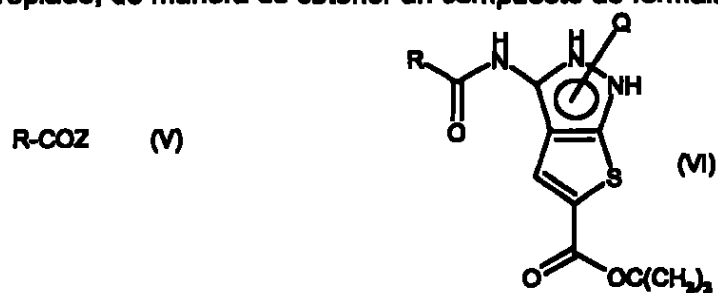


(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con algún agente protector del átomo de nitrógeno del pirazol que sea apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (IV), en cualquiera de su formas tautoméricas (IVa) o (IVb)

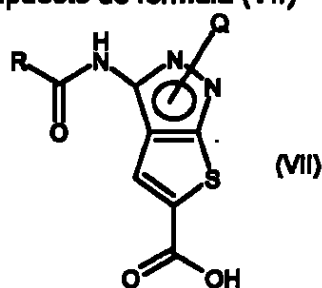


y donde Q representa el antedicho grupo protector;

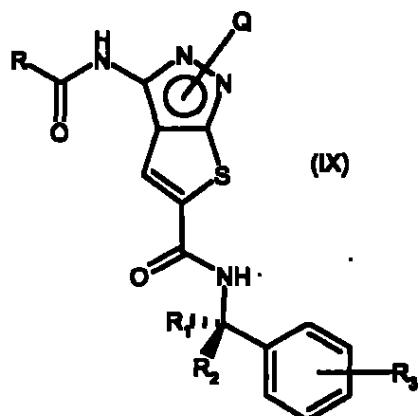
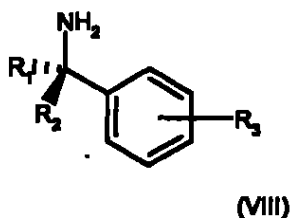
c) acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), donde R es según se definió en la reivindicación 10 y Z representa un grupo saliente apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (VI)



d) hidrolizar de manera selectiva el grupo carboxidéster de ter-butilo de manera de obtener un compuesto de fórmula (VII)



e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) donde R₁, R₂ y R₃ son según se definió en la reivindicación 10, en presencia de algún agente de condensación apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (IX)



(f) eliminar la protección del compuesto de fórmula (IX) del grupo protector Q del átomo de nitrógeno del pirazol de manera de obtener el compuesto de fórmula (I) y, si se desea, convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal aceptable para uso farmacéutico o convertir la sal del mismo en el compuesto de fórmula (I) libre.

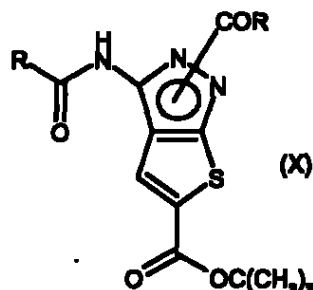
21) El proceso de acuerdo con la reivindicación 20 CARACTERIZADO PORQUE, entre los compuestos de fórmula (II), Alk representa etilo.

22) El proceso de acuerdo con la reivindicación 20 CARACTERIZADO PORQUE, entre los compuestos de fórmula (IV), Q representa el grupo etoxycarbonilo (-COOEt).

23) Un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) que se obtuvo en el paso (a) de la reivindicación 20 con un exceso de un compuesto de fórmula (V), donde R es según se definió en la reivindicación 10 y Z representa un grupo saliente apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (X)

R-COZ (V)

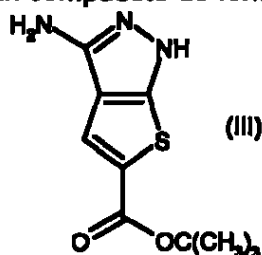
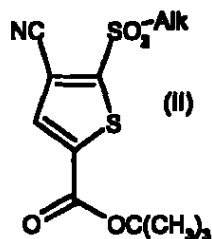


b') eliminar la protección del compuesto de fórmula (X) en el átomo de nitrógeno del pirazol, como en el paso (f) del proceso, y hacer que el compuesto que se obtuvo siga reaccionando como para los pasos restantes (d) y (e), de acuerdo con la reivindicación 20.

24) El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 ó 23 CARACTERIZADO PORQUE, entre los compuestos de fórmula (V), Z representa un átomo de cloro o bromo.

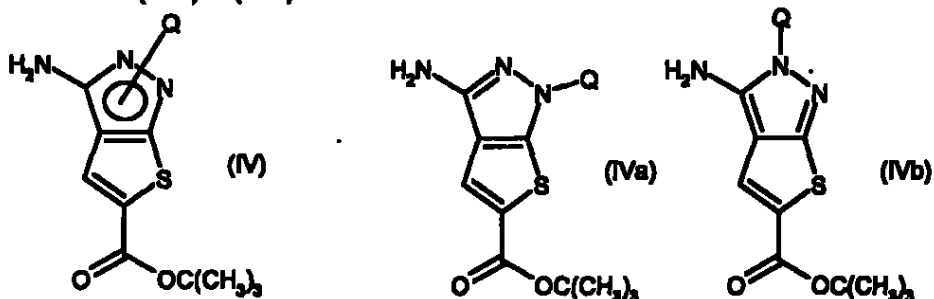
25) Un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde Alk significa un grupo alquilo inferior, con hidracina o una sal de hidracina y haciendo reaccionar el compuesto intermedio que se obtuvo de esa manera en condiciones ácidas de manera de obtener un compuesto de fórmula (III)



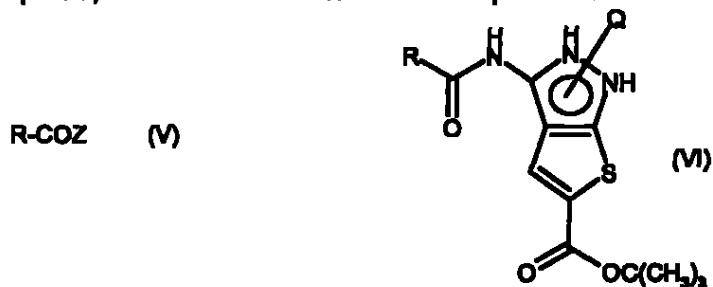
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con algún agente protector del átomo de nitrógeno del pirazol que sea apropiado, de manera de

obtener un compuesto de fórmula (IV), en cualquiera de sus formas tautoméricas (IVa) o (IVb)

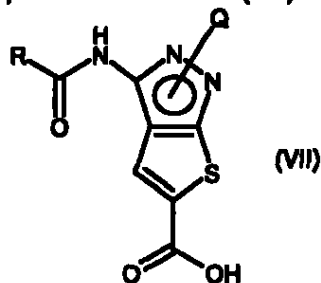


y donde Q representa el antedicho grupo protector;

c) acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V), donde R es según se definió en la reivindicación 10 y Z representa un grupo saliente apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (VI)

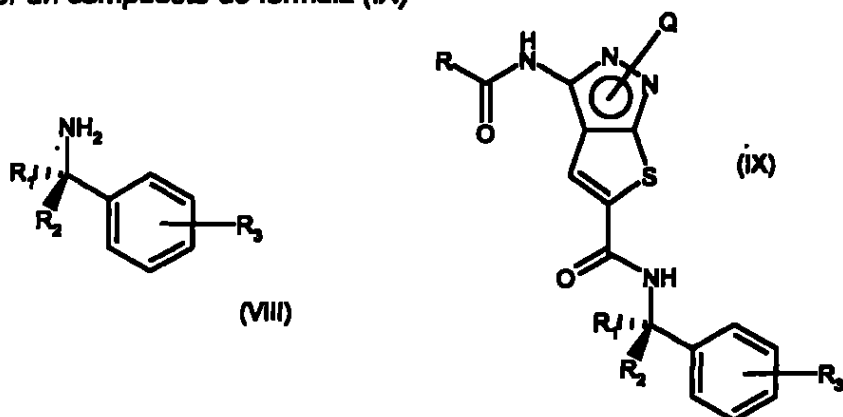


d) hidrolizar de manera selectiva el grupo carboxidéster de ter-butilo de manera de obtener un compuesto de fórmula (VII)

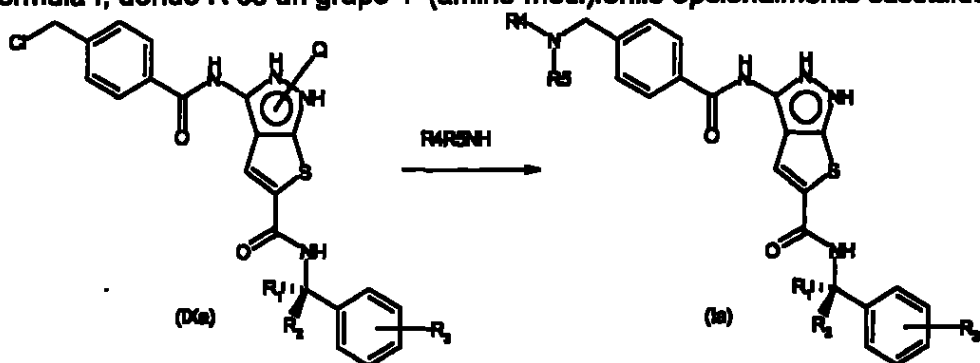


e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) donde R₁, R₂ y R₃ son según se definió en la reivindicación 10,

en presencia de algún agente de condensación apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (IX)



f) tratar derivados de fórmula IX, donde R es un grupo fenilo sustituido en la posición 4' con un grupo clorometilo usando amoníaco o una amina primaria o secundaria para desproteger y convertirlos en un compuesto de fórmula I, donde R es un grupo 4'-(amino-metil)fenilo opcionalmente sustituido:



26) Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico, según se definió en la reivindicación 10, y por lo menos un excipiente, vehículo y/o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

27) Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 CARACTERIZADA PORQUE además comprende uno o más agentes quimioterapéuticos.

28) Un producto o conjunto de elementos CARACTERIZADO PORQUE comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico, según se definió en la reivindicación 10, o composiciones farmacéuticas de los mismos según se definieron en la reivindicación 26, y uno o más agente quimioterapéutico, como un preparado combinado para uso simultáneo, por separado o en secuencia en terapia anticáncer.

29) Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico, según se definió en la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE es para usar como medicamento.

30) Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico, según se definió en la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE es para la fabricación de un medicamento con actividad antitumoral.

267
166

**DERIVADOS 1H-TIENO[2,3-c]PIRAZOL ÚTILES COMO INHIBIDORES DE
QUINASA**

RESUMEN

Se revelan derivados tieno[2,3-c]pirazol de fórmula (I) y sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico, según se definió en la memoria descriptiva, proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden; los compuestos de la invención pueden ser útiles en terapia, en el tratamiento de enfermedades asociadas con una mala regulación de la actividad proteína quinasa, como cáncer.

PATENT COOPERATION TREATY

18101106 168
167

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

To: MODIANO, Micaela, Nadia Modiano Josef Pleanty & Staub Baaderstrasse 3 80469 München ALLEMAGNE		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Date of mailing (day/month/year)</td> <td style="width: 50%; padding: 2px; text-align: center;">17.01.2006</td> </tr> </table>	Date of mailing (day/month/year)	17.01.2006
Date of mailing (day/month/year)	17.01.2006			
Applicant's or agent's file reference 3424MNM/r	IMPORTANT NOTIFICATION			
International application No. PCT/EP2005/001021	International filing date (day/month/year) 02.02.2005	Priority date (day/month/year) 03.02.2004		
Applicant PHARMACIA ITALIA S.P.A. et al.				

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
 D-80288 Munich
 Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx 523688 epmu d
 Fax +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Senkel, H

Tel. +49 89 23699-8071



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)169
168

Applicant's or agent's file reference 3424MNM/r	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)	
International application No. PCTEP2005/001021	International filing date (day/month/year) 02.02.2005	Priority date (day/month/year) 03.02.2004
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/4162, A61P35/00, A61P31/12, A61P25/28, A61P17/06, A61P19/02, A61P9/10		
Applicant PHARMACIA ITALIA S.P.A. et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02.12.2005	Date of completion of this report 17.01.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Economou, D Telephone No. +49 89 2399-8599 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP2005/001021**

478
169

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-44 as originally filed

Claims, Numbers

1-30 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP2005/001021**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. 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. 1-9

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-9 with regard to IA (see separate sheet, item 1a) 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 said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-30 (see separate sheet, item 2)
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-30 (see separate sheet, item 2)
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	10-30 (see separate sheet, item 1c); 1-9 (see separate sheet, items 1a and 1b)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

42
171

- 1). a). Claims 1-9 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).

b). For the assessment of the present claims 1-9 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.

c). The subject-matter of claims 10-30 fulfils the requirements of industrial applicability.
- 2). D1 (=WO 2004/007504) discloses 1H-thieno-[3,2-c]pyrazole derivatives as protein kinase inhibitors and Aurora 2 kinase inhibitors (see page 8, line 6) for the treatment of cancer (carcinoma, squamous cell carcinoma, haematopoietic tumours of myeloid or lymphoid lineage, tumours of mesenchymal origin, tumours of the central and peripheral nervous system, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthomas, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma) cell proliferative disorders (benign prostate hyperplasia, familial adenomatous polyposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis) Alzheimer's disease, viral infections, auto-immune diseases, neurodegenerative disorders (see page 7, lines 13-26). In contrast thereto the present application refers to 1H-thieno-[2,3-c]pyrazole derivatives. Therefore the subject-matter of the present application is novel. Comparison between compounds of the present application and the reference compound (see WO 2004/013146) mentioned on page 20 (wherein R1 and R2 are both hydrogen) demonstrate that the compounds of the present application have a higher inhibitory activity against protein kinases (see table I, page 21). Hence the subject-matter of the present application involves also an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP2005/001021

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

- 3). In case the present application would enter the European Phase, WO 2004/013146 (filing date: 11.07.2003; priority date: 25.07.2002; publ. date: 12.02.2004; cited in the description of the present application) could be prejudicial to the novelty of the claimed subject-matter.

Inc
S.C.

474
173
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-074315-00000-0000

Fec: 2006-07-26 17:25:25 Dep. 2020 NULCREACION

Tra. 11 PATENTEVI
Eve: 372 FASE NACIONAL II

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 28 JUL 06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No.SOLICITUD:

(51) INT.CL:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

(31) No.DE SOLICITUD:

(72) INVENTOR(ES):

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

(74) APODERADO:

(54) TÍTULO:

(57) FIGURAREPRESENTATIVA:

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/001021

125

DANIELE FANCELLI
Via Montecuccoli, 8
I-20147 Milán,
Italia
Nacionalidad: Italiana

SIMONA BINDI
Via Dei Vanni, 3
I-50142 Firenze,
Italia
Nacionalidad: Italiana

MARIO VARASI
Via Moncucco, 24/A
I-20142 Milán
Italia
Nacionalidad: Italiana

PAOLA VIANELLO
Via Trebazio, 6
I-20145 Milán
Italia
Nacionalidad: Italiana

SERGIO VIOGLIO
Via delle Genziane, 10
I-20095 Cusano Milanino
Italia
Nacionalidad: Italiana

DANIA TESEI
Via Montecarpegna, 18
I-60127 Ancona
Italia
Nacionalidad: Italiana

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 89.824.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION HA. 0139 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA / INI DE ACNO

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No.SOLICITUD:

(51) INT.CL:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

(31) No.DE SOLICITUD:

(72) INVENTOR(ES):

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

(74) APODERADO:

(54) TÍTULO:

(57) FIGURAREPRESENTATIVA:



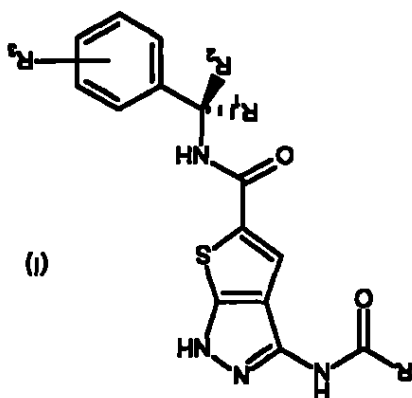
**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) No.SOLICITUD:	(51) INT.CL:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:	(71) SOLICITANTE:
(30) PRIORIDAD:	
(31) No.DE SOLICITUD:	(72) INVENTOR(ES):
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN:	
(33) PAÍS:	(74) APODERADO:
(54) TÍTULO:	

(57) FIGURAREPRESENTATIVA:

REIVINDICACIONES

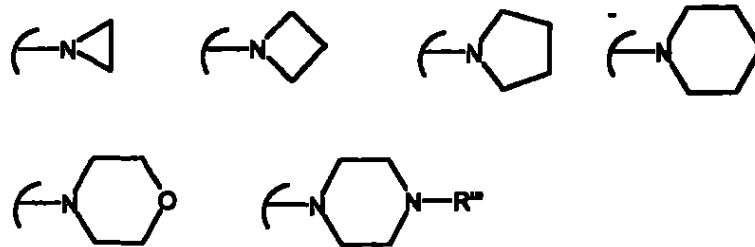
1) Un método para tratar trastornos proliferativos celulares causados por una actividad proteína quinasa alterada y/o asociados con la misma CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)



donde

R es un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₁ y R₂ son el mismo o son diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o un grupo -CONH₂ o -CH₂NH₂R, o, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, R₁ y R₂ pueden formar un grupo cicloalquilo C₃-C₆; siempre y cuando por lo menos uno de R₁ y R₂ sea diferente de un átomo de hidrógeno; R' y R'' son el mismo o diferentes, y representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R' y R'' pueden formar un anillo heterocíclico de fórmula



donde R'' es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado;

R_3 es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo que se selecciona entre hidroxil, ciano, alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado o alcoxi C_1-C_3 ;

o isómeros, tautómeros, vehículos, metabolitos, prodrogas, y sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

2) El método de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es para tratar trastornos proliferativos celulares causados por una alteración de la actividad de las Aurora quinasas y/o que se asocian con la misma.

3) El método de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE la Aurora quinasa es Aurora 2.

4) El método de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE el trastorno proliferativo celular se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Alzheimer, viral Incecciones, auto-immune enfermedades y trastornos neurodegenerativos.

5) El método de acuerdo con la reivindicación 4 CARACTERIZADO PORQUE el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide o linfóide, tumores de origen mesenquimal, tumores del sistema nervioso central y periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma,

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) No.SOLICITUD:

(51) INT.CL:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

(30) PRIORIDAD:

(31) No.DE SOLICITUD:

(72) INVENTOR(ES):

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(33) PAÍS:

(74) APODERADO:

(54) TÍTULO:

(57) FIGURAREPRESENTATIVA:

175
178

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

REFERENCIA .	Radicación No.	6 74315
	Solicitud internacional	EP2005/001021
	Fecha inicio fase nacional	03/09/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	✓ - 10484

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. En la documentación allegada no se evidencia la existencia y representación de la sociedad solicitante, por lo tanto debe allegar el documento que así lo acredite.

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 al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 SET. 2006
adpal