

No está
expediente
429
275

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-074315- -00006-0000

Fecha: 2010-06-02 17:05:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 27

Re: Expediente No. 06-074.315

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS 1H-TIENO[2,3-c]PIRAZOL UTILES COMO INHIBIDORES DE QUINASA"

Solicitante: PHARMACIA ITALIA S.p.A.

Nuestra Ref.: P2006/000152

RESPUESTA AL OFICIO No. 3064, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 81,
DE FECHA 05 DE MARZO DE 2010
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud, y del cual se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 9, 29 y 30.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

226
~~230~~

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1 a 9, 29 y 30 no son patentables porque reclaman métodos de tratamiento y usos.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 1 a 9, 29 y 30 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 10 a 18 contienen términos amplios que no permiten una interpretación inequívoca de la fórmula reivindicada, como son las expresiones arilo o heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterococlilo, entre otros. El Examinador requiere identificar claramente cuáles son las especies químicas contenidas en la estructura Markush reclamada, en particular según las modalidades particulares de la Reivindicación 19.

b- i) En primer lugar, bajo el principio jurídico que todo acto administrativo debe estar debidamente motivado y con el fin de que la administración brinde la oportunidad al solicitante de defender apropiadamente su invención, me permito indicar al Examinador que la anterior objeción resulta completamente imprecisa y desacertada. Es inaceptable que en un análisis de solicitud de patentes un Examinador eleve una objeción sin especificar exactamente cuáles deficiencias debe atender el solicitante; el uso del término "entre otros" para indicar que la solicitud incluiría términos amplios no advierte de manera apropiada las supuestas deficiencias de la solicitud. Debo subrayar que en materia de análisis de patentes no hay cabida para subjetividad alguna, tanto de parte de la administración, como de parte del solicitante. Por lo tanto, requiero respetuosamente que el Examinador explique el significado del término "entre otros" incluido en su concepto técnico.

ii) De otra parte, no puede olvidarse que las reivindicaciones deben interpretarse según la información contenida en la descripción de la invención^{1,2}; es más, el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud³. En este sentido, el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud contiene definiciones completas que ilustran el alcance de los términos incluidos en las reivindicaciones, ejemplificando igualmente muchos de los significados preferidos para dichos términos (página 8 a 16 del Capítulo Descriptivo).

iii) Por último, debo aclarar que el solicitante tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y éste no puede ser limitado

¹ Decisión 886, Artículo 51

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.6.2.

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.6.1.

234 227
g

basado en apreciaciones subjetivas del Examinador. Aún cuando las formulas Markush proveen múltiples sustituyentes y permiten la reclamación de diferentes compuestos, estructuralmente diferentes, todos estos compuestos están comprendidos dentro de un único concepto inventivo correspondiente al núcleo estructural común, que por lo demás, presentan igualmente un efecto técnico similar.

Así mismo, es importante aclarar que el número de combinaciones comprendidas en la formula Markush de la presente invención son limitadas y permiten que una persona versada en la técnica pueda identificar fácilmente su alcance. En este sentido, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO han determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no.⁴ Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que **la complejidad no es equivalente a falta de claridad** en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.⁵

Ahora bien, considerando que las moléculas reclamadas se encuentran correctamente caracterizadas mediante la definición de un núcleo estructural común que atribuye la actividad biológica, y que todas las sustituciones propuestas están basadas en el derecho del inventor a reclamar protección para cualquier modalidad del concepto inventivo que desarrolló, resulta evidente que la definición de la presente invención mediante las fórmulas Markush utilizada es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo de la presente solicitud.

Me permito anotar que la contraparte europea de esta solicitud ha sido concedida por la Oficina Europea de Patentes (EP2005/074922), aun conteniendo los términos considerados poco claros por el examinador.

4. a- El Examinador argumenta que la patente WO2004/007504 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

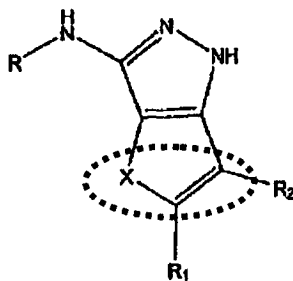
⁴ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias.

⁵ Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

232 228

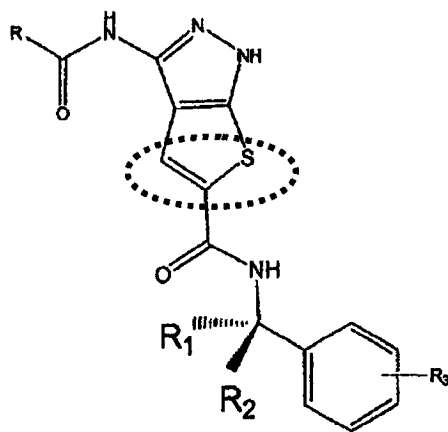
El Examinador anota que los compuestos revelados en D1 no consideran los sustituyentes R^1 y R^2 de la presente invención. Sin embargo, el Examinador subraya que D1 señala que los derivados heterobíclicos de pirazol presentan actividad como inhibidores de proteína-quinasa, por lo que una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de anticipar tanto los elementos estructurales de los compuestos reivindicados, como su actividad farmacológica asociada a la estructura anular, ya que no existe evidencia de un efecto inesperado, derivado de las modificaciones estructurales.

b- i) Como el Examinador puede apreciarlo fácilmente, existen marcadas diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y los compuestos revelados en D1. Específicamente, D1 enseña la Fórmula I que se relaciona con compuestos que tienen un núcleo biciclo-pirazol:



donde X puede ser NR' , O, S, SO o SO_2 ; cuando X es S, el núcleo estructural de los compuestos de D1 es un 1H-tieno[3,2-c]pirazol.

Por el contrario, la presente solicitud se refiere exclusivamente a que tienen un núcleo 1H-tieno[2,3-c]pirazol:



Por lo tanto, los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención corresponden a clases de compuestos completamente diferentes, y las enseñanzas de D1 no sugieren de manera alguna el cambio estructural realizado, que además, no resulta aparente para la persona medianamente versada en la materia.

233 229
S

Como se ilustra en el Capítulo Descriptivo (Tabla 1), los compuestos de la invención exhiben niveles IC_{50} en la inhibición de Aurora-2 entre 1 y 8 nM, mientras que el compuesto más cercano de referencia del arte previo, revelado en la solicitud WO2004/013146, muestra un nivel de inhibición IC_{50} de 18nM. Adicionalmente, los compuestos de la invención muestran un nivel de actividad IC_{50} en tests de antiproliferación celular menores a 56nM, mientras que el compuesto de referencia proporciona niveles IC_{50} de 184nM.

Claramente, las diferencias estructurales de los compuestos de la presente invención proporcionan ventajas en la actividad farmacológica, por ejemplo, al comprarlos con los compuestos de D1, que proporcionan una actividad $IC_{50} < 100nM$, los compuestos aquí reivindicados exhiben una actividad $IC_{50} < 20nM$ (5 veces más potente).

ii) Ahora bien, en el análisis de nivel inventivo, el Examinador debe proporcionar argumentos claros e inequívocos que expliquen las motivaciones expresamente contenidas en el arte previo que necesariamente conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a la invención reivindicada, sin necesidad de experimentación adicional alguna, y con una expectativa de éxito indudable sobre los resultados a alcanzar. En su estudio de fondo No. 813, el Examinador no explica claramente las motivaciones para modificar la estructura de los compuestos reivindicados y utilizar un núcleo 1H-tieno[2,3-c]pirazol en lugar de un núcleo 1H-tieno[3,2-c]pirazol, con la expectativa de obtener una mejor actividad farmacológica como lo demuestran los datos ilustrados en el Capítulo Descriptivo.

Como lo ha determinado el Tribunal Andino de Justicia, “lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, cierto, claro, patente y sin la menor duda”. Continúa el Tribunal diciendo que “una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.”⁶

Finalmente, el Examinador parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.⁷

⁶ Proceso 10-IP-2009, página 12, párrafos 5 y 6.

⁷ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.1.

234 230
6

5. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 20, 23 y 25, reclaman tres procesos para la obtención de los Compuestos de Fórmula I, y siendo que dichos compuestos han sido anticipado por el estado de la técnica (D1), estos procesos diferentes no podrían coexistir dentro de una sola solicitud de patente –falta de unidad de invención *a posteriori*.

b- En primer lugar, me permito indicar que, como el mismo solicitante lo reconoce en su examen de fondo, los compuestos de la invención NO son anticipados por D1; de hecho, el Examinador reconoce la novedad de éstos.

En el presente caso no es correcto argumentar que los procedimientos de las Reivindicaciones 20, 23 y 25 carecen de unidad de invención, bajo la falsa premisa que los compuestos producidos por éstos, no son inventivos. Por el contrario, siendo que los compuestos de la presente invención son novedosos e inventivos, como lo demostré anteriormente, éstos perfectamente constituyen el elemento común que relaciona los métodos de síntesis de las Reivindicaciones 20, 23 y 25.

Adicionalmente, según las diferencias estructurales entre los compuestos de la presente invención y los compuestos de D1, resulta evidente que los procedimientos sintéticos revelados en D1 usan diferentes materiales de partida, así como diferentes intermediarios y reactivos, que naturalmente proporcionan compuestos con diferentes propiedades estructurales.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 813 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente.

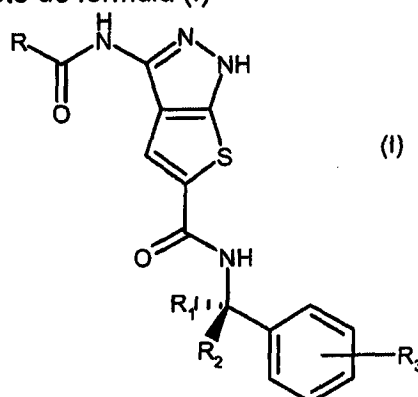
Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO (primer examen de fondo)

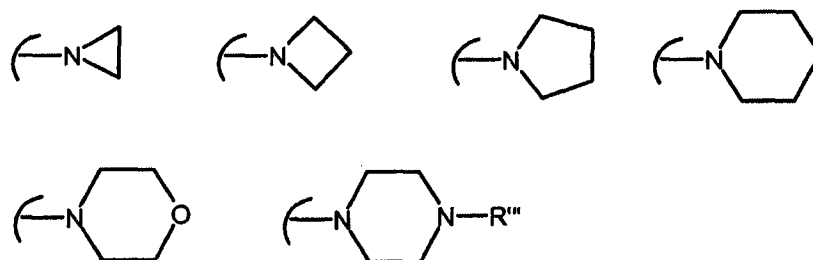
1. Un compuesto de fórmula (I)



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;

R_3 es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo que se selecciona entre hidroxilo, 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. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE R es un grupo, que opcionalmente está sustituido adicionalmente, que se selecciona entre tienilo, furilo, pirrolilo y fenilo.

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE R es tienilo, furilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, fenilo y fenil sustituido con átomos de halógeno, heterociclos, heterocicloxi o heterocicloalquil grupos.

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3 CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 2-tienilo, 2-furilo, 1-metilpirrolil-2-ilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-(1-metilpiperidil-4-iloxi)fenilo, 4-(1-metilpiperazinil-4-il)fenilo, 4-(1-metilpiperazinil-4-ilmetil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)metilfenilo, 4-(piperidin-1-il)metilfenilo, 4-(1-metilpiperazin-4-il)metilfenilo, 4-(morfolino-1-il)metilfenilo, 4-(alquilamino)metilfenilo, 4-(dialquilamino)metilfenilo o 4-(morfolino-4-il)fenilo.

5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 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.

6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 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 .

237

06-074.315
Primer examen de fondo
P2006-00152

233

7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6
CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al cual
están unidos, forman un grupo ciclopropilo o ciclopentilo.

8. Un compuesto de fórmula (I) CARACTERIZADO PORQUE R, R_1 y
 R_2 son según se definió en la reivindicación 1 y R_3 representa un átomo de
hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo que se selecciona entre hidroxilo, metoxi o
ciano.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1
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,
alcoxycarbonilamino; grupos hidroxilo y derivados de los mismos como por
ejemplo alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, heterociciloxi, alquilcarboniloxi,
arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi o alquilideneaminoxio; grupos carbonilo y
derivados de los mismos como por ejemplo alquilcarbonilo, arilcarbonilo,
alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, aminocarbonilo,
alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados sulfurados como por
ejemplo alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo,
arilsulfoniloxi, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,
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-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 2) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 3) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 4) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 5) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 6) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 7) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 8) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-(1-metil-1-feniletíl)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 9) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 10) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 11) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 12) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 13) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-[(4-fluorobenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 14) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 15) N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletíl]-3-[(tíen-2-ilcarbonil)amino]-1H-

tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

16) N-(1-metil-1-feniletíl)-3-[(tíen-2-ilcarboníl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

17) N-[(1R)-1-(4-fluorofeníl)etíl]-3-[(tíen-2-ilcarboníl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

18) N-(1-fenilciclopropil)-3-[(tíen-2-ilcarboníl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

19) N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletíl]-3-[(tíen-2-ilcarboníl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

20) N-[(1R)-1-fenilpropil]-3-[(tíen-2-ilcarboníl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

21) N-(1-metil-1-feniletíl)-3-[[1-metil-1H-pirrol-2-il)carboníl]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

22) 3-[[1-metil-1H-pirrol-2-il)carboníl]amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

23) 3-(2-furoilamino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

24) 3-(2-furoilamino)-N-(1-metil-1-feniletíl)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

25) N-(1-metil-1-feniletíl)-3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

26) 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

27) N-(1-metil-1-feniletíl)-3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

Comp 102

28) 3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil}amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

29) N-(1-metil-1-feniletíl)-3-{{4-[(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;

- 30) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 31) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 32) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]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)benzoil]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 34) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 35) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida;
- 36) 3-[[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]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-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 38) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 39) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoilamino)-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-butilico del ácido 4-{4-[5-(1-metil-1-feniletilcarbamoil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-ilcarbamoil]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-azetidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 54) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 55) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 56) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 57) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(4-ter-butilpiperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 58) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 59) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Piperidin-1-ilmetilbenzoilamino)-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-dimetilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

62) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-ciclopropilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

63) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-ciclobutilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

64) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-{4-[(isopropilmetil-amino)-metil]benzoilamino}-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-feniletil)amida del ácido 3-{4-[(diisopropilamino)-metil]benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

67) (1-metil-1-feniletil)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-azetidín-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 76) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 77) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 78) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolín-4-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 79) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolín-4-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 80) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolín-4-ilmetilbenzoilamino)-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)-benzoilamino]-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)-benzoilamino]-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)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 84) [1-metil-1-(2-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 85) [1-metil-1-(3-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 86) [1-metil-1-(4-fluorofenil)etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-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]benzoil}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]benzoil}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]benzoil}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)oxi]benzoil}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)oxi]benzoil}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)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 93) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-ciclopropilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 94) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-ciclopropilaminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 95) 1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(Isopropilaminometil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 96) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(Isopropilaminometil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 97) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-azepan-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 98) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-azepan-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 99) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-pirazol-1-ilmetilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 100) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 101) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(3-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 102) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(2-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 103) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(3-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

104) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

105) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-dimetilamino-benzoilamino)-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-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

115) -(4-Fenoxi-benzoilamino)-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-Fluorobenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 129) (1-etil-1-fenil-propil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-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-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 132) [1-(3-clorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 133) [1-(3-clorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-Fluorobenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

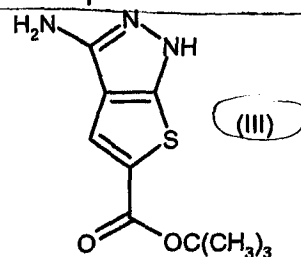
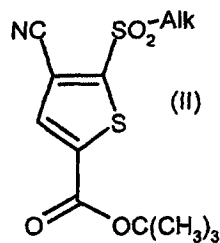
- 134) (1-fenil-ciclopropil)amida del ácido 3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 135) (1-fenil-ciclopropil)amida del ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 136) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[(6-morfolin-4-il-piridina-3-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 137) ((S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 138) (1-metil-1-piridin-4-il-etil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 139) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 140) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 141) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 142) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 143) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-metanosulfonilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 144) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 145) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-ilfenil)etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-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)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 147) [1-(3-metanosulfonilfenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 148) [1-(2-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

- 149) [1-(3-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 150) [1-(4-fluorofenil)-1-metil-etil]amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoi)amino]-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-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 166) ((S)-1-feniletil)amida del ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 167) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-Benzoilamino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico
- 168) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(3-Fluorobenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 169) (1-metil-1-feniletil)amida del ácido 3-(2-Fluorobenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

11. Un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 1
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)

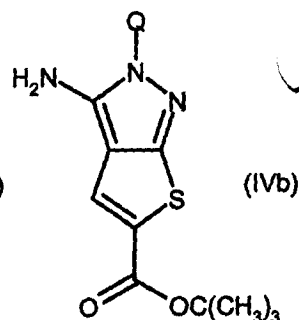
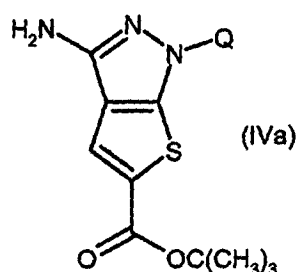
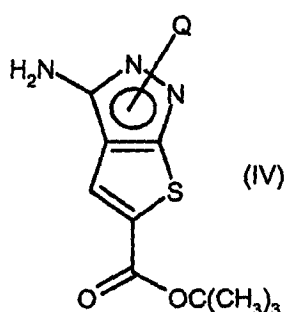


(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con algún agente protector del átomo de nitrógeno del pirazol que sea apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (IV), en cualquiera de su formas tautoméricas (IVa) o (IVb)

250

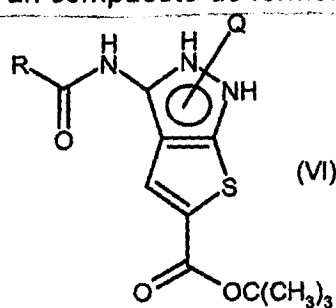
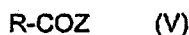
246

06-074.315

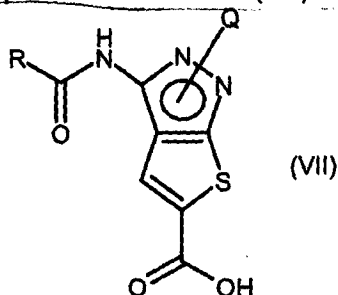
Primer examen de fondo
P2006-00152

y donde Q representa el antedicho grupo protector;

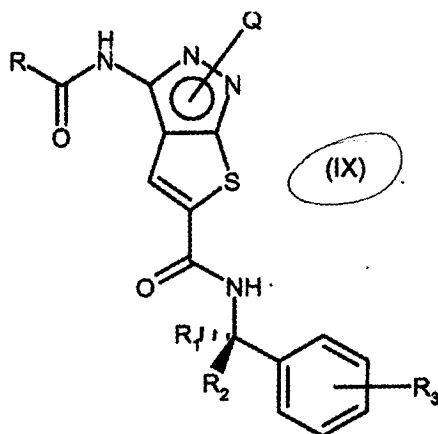
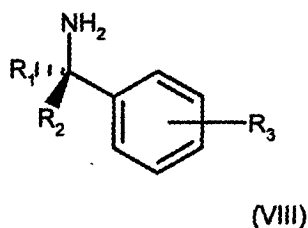
c) acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V),
donde R es según se definió en la reivindicación 1 y Z representa un grupo
saliente apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (VI)



d) hidrolizar de manera selectiva el grupo carboxiéster 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 1,
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.

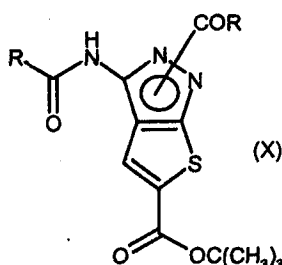
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 **CARACTERIZADO PORQUE**, entre los compuestos de fórmula (II), Alk representa etilo.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 **CARACTERIZADO PORQUE**, entre los compuestos de fórmula (IV), Q representa el grupo etoxycarbonilo (-COOEt).

14. Un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADO PORQUE** dicho proceso comprende:

a') hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) que se obtuvo en el paso (a) de la reivindicación 11 con un exceso de un compuesto de fórmula (V), donde R es según se definió en la reivindicación 1 y Z representa un grupo saliente apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (X)

R-COZ (V)

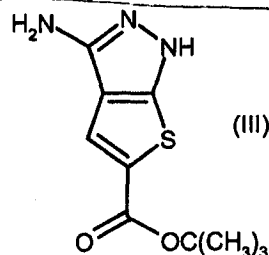
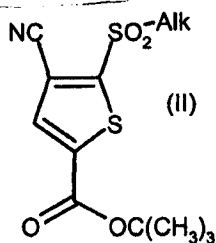


b') eliminar la protección del compuesto de fórmula (X) en el átomo de nitrógeno del pirazol, como en el paso (f) del proceso, y hacer que el compuesto que se obtuvo siga reaccionando como para los pasos restantes (d) y (e), de acuerdo con la reivindicación 11.

15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12 CARACTERIZADO PORQUE, entre los compuestos de fórmula (V), Z representa un átomo de cloro o bromo.

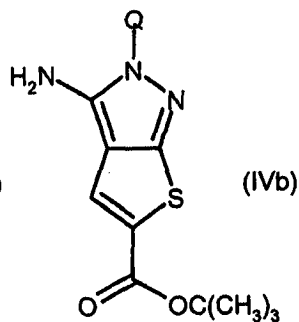
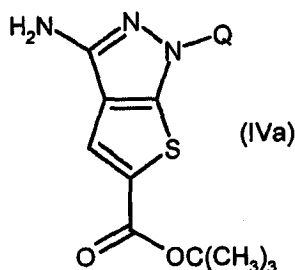
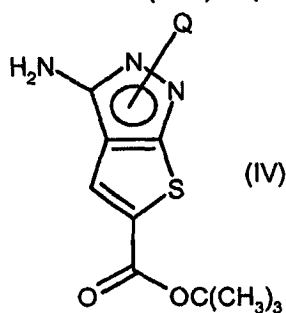
16. Un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales aceptables para uso farmacéutico, de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho proceso comprende:

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)



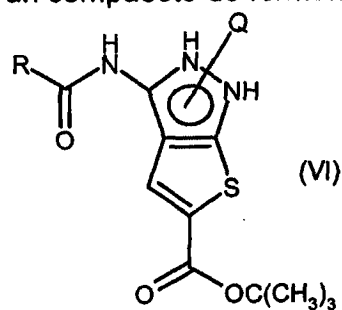
(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con algún agente protector del átomo de nitrógeno del pirazol que sea apropiado, de manera de

obtener un compuesto de fórmula (IV), en cualquiera de su formas tautoméricas (IVa) o (IVb)

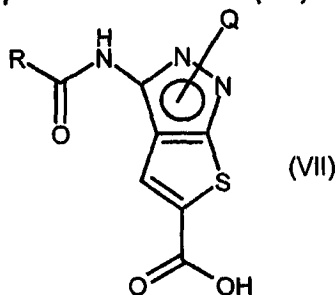


y donde Q representa el antedicho grupo protector;

c) acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V),
donde R es según se definió en la reivindicación 1 y Z representa un grupo saliente apropiado, de manera de obtener un compuesto de fórmula (VI)

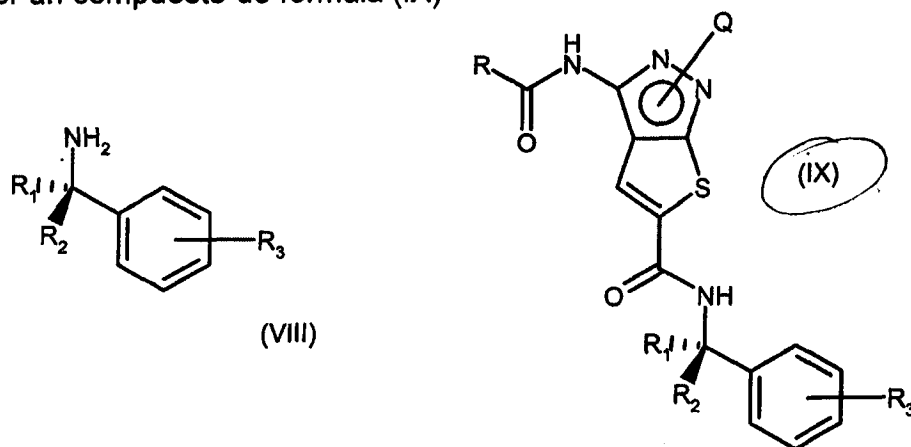


d) hidrolizar de manera selectiva el grupo carboxiéster de ter-butilo de manera de obtener un compuesto de fórmula (VII)

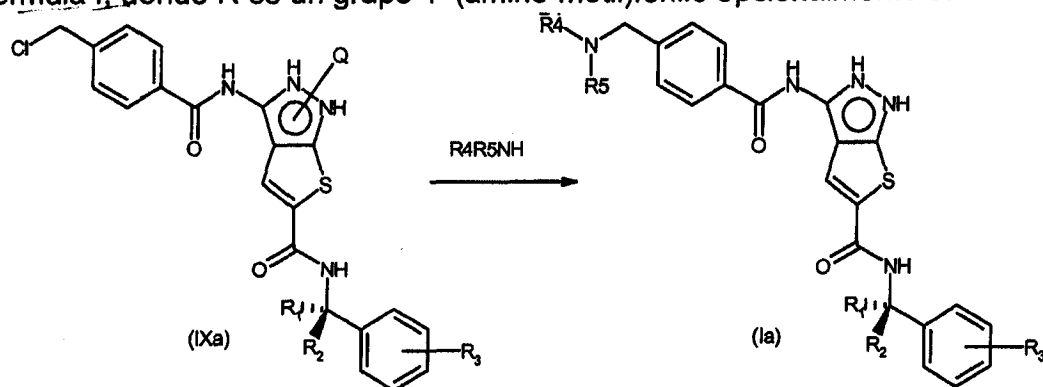


e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) donde R₁, R₂ y R₃ son según se definió en la reivindicación 1,

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:



17. 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 1, y por lo menos un excipiente, vehículo y/o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 CARACTERIZADA PORQUE además comprende uno o más agentes quimioterapéuticos.

255

06-074.315
Primer examen de fondo
P2006-00152

29

19. 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 1, o composiciones farmacéuticas de los mismos según se definieron en la reivindicación 17 y uno o más agente quimioterapéutico, como un preparado combinado para uso simultáneo, por separado o en secuencia en terapia anticáncer.

252
D₁
256

final volume of 30 μ l buffer (Hepes 50 mM pH 7.5, $MgCl_2$ 3 mM, $MnCl_2$ 3 mM, DTT 1 mM, $NaVO_3$ 3 μ M, + 0.2 mg/ml BSA) were added to each well of a 96 U bottom. After incubation for 20 min at room temperature, the reaction was stopped by addition of 100 μ l PBS buffer containing 32 mM EDTA, 500 μ M cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10mg/ml streptavidin coated SPA beads. After 20 min incubation, 110 μ L of suspension were withdrawn and transferred into 96-well OPTIPLATES containing 100 μ l of 5M CsCl. After 4 hours, the plates were read for 2 min in a Packard TOP-Count radioactivity reader.

IC50 determination: see above

10 **Inhibition assay of IGF1-R activity**

The inhibition assay of IGF1-R activity is performed according to the following protocol.

Enzyme activation: IGF1-R must be activated by auto-phosphorylation before starting the experiment. Just prior to the assay, a concentrated enzyme solution (694 nM) is incubated for half a hour at 28°C in the presence of 100 μ M ATP and then brought to the working dilution in the indicated buffer.

Kinase reaction: 10 μ M biotinylated IRS1 peptide (PRIMM) substrate, 0-20 μ M inhibitor, 6 μ M ATP, 1 microCi ^{33}P -ATP, and 6 nM GST-IGF1-R (pre-incubated for 30 min at room temperature with cold 60 μ M cold ATP) in a final volume of 30 μ l buffer (50 mM HEPES pH 7.9, 3 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 3 μ M $NaVO_3$) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After incubation for 35 min at room temperature, the reaction was stopped by addition of 100 μ l PBS buffer containing 32 mM EDTA, 500 μ M cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10mg/ml streptavidin coated SPA beads. After 20 min incubation, 110 μ L of suspension were withdrawn and transferred into 96-well OPTIPLATES containing 100 μ l of 5M CsCl. After 4 hours, the plates were read for 2 min in a Packard TOP-Count radioactivity reader.

Inhibition assay of Aurora-2 activity

Kinase reaction: 8 μ M biotinylated peptide (4 repeats of LRRWSLG), 10 μ M ATP (0.5 uCi $P^{33}\gamma$ -ATP), 7.5 ng Aurora 2, inhibitor in a final volume of 30 μ l buffer (HEPES 50 mM pH 7.0, $MgCl_2$ 10 mM, 1 mM DTT, 0.2 mg/ml BSA, 3 μ M orthovanadate) were added to each well of a 96 U bottom well plate. After 60 minutes

253

257

- 32 -

at room temperature incubation, reaction was stopped and biotinylated peptide captured by adding 100 μ l of bead suspension.

Stratification: 100 μ l of CsCl 5 M were added to each well and let stand 4 hour before radioactivity was counted in the Top-Count instrument.

5 **IC50 determination:** see above

Inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity

The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity is performed according to the following protocol.

10 The Biotin-MCM2 substrate is trans-phosphorylated by the Cdc7/Dbf4 complex in the presence of ATP traced with γ^{33} -ATP. The phosphorylated Biotin-MCM2 substrate is then captured by Streptavidin-coated SPA beads and the extent of phosphorylation evaluated by β counting.

The inhibition assay of Cdc7/dbf4 activity was performed in 96 wells plate according to the following protocol.

15 To each well of the plate were added:

- 10 μ l substrate (biotinylated MCM2, 6 μ M final concentration)
- 10 μ l enzyme (Cdc7/Dbf4, 17.9 nM final concentration)
- 10 μ l test compound (12 increasing concentrations in the nM to μ M range to generate a dose-response curve)
- 20 - 10 μ l of a mixture of cold ATP (2 μ M final concentration) and radioactive ATP (1/5000 molar ratio with cold ATP) was then used to start the reaction which was allowed to take place at 37°C.

Substrate, enzyme and ATP were diluted in 50 mM HEPES pH 7.9 containing 15 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 3 μ M NaVO₃, 2mM glycerophosphate and 0.2mg/ml BSA. The
25 solvent for test compounds also contained 10% DMSO.

After incubation for 60 minutes, the reaction was stopped by adding to each well 100 μ l of PBS pH 7.4 containing 50 mM EDTA, 1 mM cold ATP, 0.1% Triton X100 and 10 mg/ml streptavidin coated SPA beads.

After 20 min incubation, 110 μ L of suspension were withdrawn and transferred into 96-
30 well OPTIPLATES containing 100 μ l of 5M CsCl. After 4 hours, the plates were read for 2 min in a Packard TOP-Count radioactivity reader.

254

258

IC50 determination: see above.

The compounds of the invention can be useful in therapy, for instance, to restrict the unregulated proliferation of tumor cells. More specifically, the bicyclo-pyrazoles of the invention can be useful in the treatment of a variety of cancers including, but not

5 limited to carcinoma of several organs, tissues and glands 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-

10 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

15 astrocytoma, neuroblastoma, glioma and schwannomas; other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthomas, thyroid follicular cancer and Kaposi's sarcoma. Due to the key role of PKs in the regulation of cellular proliferation, the bicyclo-pyrazoles of the invention can also be useful in the treatment of a variety of cell proliferative disorders such as,

20 for instance, benign prostate hyperplasia, familial adenomatosis, polyposis, neurofibromatosis, psoriasis, vascular smooth cell proliferation associated with atherosclerosis, pulmonary fibrosis, arthritis glomerulonephritis and post-surgical stenosis and restenosis. The compounds of the invention can be useful in the treatment of Alzheimer's disease, as suggested by the fact that cdk5 is involved in the

25 phosphorylation of tau protein (J. Biochem., 117, 741-749, 1995). The compounds of the invention, as modulators of apoptosis, may also be useful in the treatment of cancer, viral infections, prevention of AIDS development in HIV-infected individuals, autoimmune diseases and neurodegenerative disorders. The compounds of the invention may be useful in inhibiting tumor angiogenesis and metastasis.

~~259~~

The compounds of the invention are suitable for administration to a mammal, e.g. to humans, by the usual routes. The dosage level depends as usual upon the age, weight, conditions of the patient and the administration route.

For example, a suitable dosage adopted for oral administration of the compounds of the invention, for instance, N-benzyl-3-{{[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide, may range from about 5 to about 500 mg pro dose, from 1 to 5 times daily.

The compounds of the invention can be administered in a variety of dosage forms, e.g. orally, in the form of tablets, capsules, sugar or film coated tablets, liquid solutions or suspensions; rectally in the form of suppositories; parenterally, e.g. intramuscularly, by intravenous and/or intrathecal and/or intraspinal injection or infusion; or by transdermal administration.

In addition, the compounds of the invention can be administered either as single agents or, alternatively, in a combination therapy method comprising additional 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, in particular celecoxib, rofecoxib, parecoxib and valdecoxib), metallomatrixprotease inhibitors, telomerase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, anti-growth factor receptor agents, anti-HER agents, anti-EGFR agents, anti-angiogenesis agents, farnesyl transferase inhibitors, ras-raf signal transduction pathway inhibitors, cell cycle inhibitors, other cdks 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 above 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 invention, therefore, also provides a method for treating a mammal, including humans, suffering from a disease caused by and/or associated with an altered (dysregulated) protein kinase activity, comprising administering to said mammal in need

thereof a therapeutically effective amount of a bicyclo-pyrazole compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, while undergoing simultaneous, separate or sequential anticancer treatments.

A further object of the invention is the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for treating a disease caused by and/or associated with an altered protein kinase activity, in a patient undergoing a simultaneous, separate or sequential anticancer treatments.

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 can 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 pharmaceutically suitable 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, magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycols; binding agents, e.g. starches, arabic gum, gelatine, methylcellulose, carboxymethylcellulose or polyvinyl pyrrolidone; disaggregating agents, e.g. a starch, alginic, alginates or sodium starch glycolate; effervescing mixtures; dyestuffs; sweeteners; wetting agents such as lecithin, polysorbates, laurylsulphates; and, in general, non-toxic and pharmacologically inactive substances used in pharmaceutical formulations. Said 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.

The syrups may contain as carrier, for example, saccharose or saccharose with glycerine and/or mannitol and/or sorbitol.

The suspensions and the emulsions may contain as carrier, for example, a natural gum, agar, sodium alginate, pectin, methylcellulose, carboxymethylcellulose, or polyvinyl alcohol.

Example 9**Preparation of methyl 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate (52)**

A mixture of methyl 1-(4-morpholin-4-ylbenzoyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate (4.3 g, 7.5 mmol) in MeOH (200 ml) and Et₃N (20 ml) was refluxed for 8 h. After cooling the precipitate was separated by filtration and triturated with hot methyl alcohol. After filtration and drying at 40°C under vacuum 2.4 g of title compound were obtained.

LC-MS, chromatographic method A, Rt 4.52, [M+H]⁺ 387.

The following compounds are analogously prepared:

(53) methyl 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate; Method A, Rt 6.37; [M+H]⁺ 400;

(54) methyl 3-[[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate;

(55) methyl 3-[[3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate; Method A, Rt 3.20;

(56) methyl 3-([4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]-benzoyl]amino)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate; [M+H]⁺ 415.

Example 10**Preparation of 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (57)**

A mixture of methyl 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate (2.3 g, 6 mmol) and aqueous sodium hydroxide (12.5 ml of a 2N solution) in MeOH (50 ml) was heated for 8 h at 50°C. After cooling the methanol was removed by evaporation under reduced pressure, water (5 ml) was added, and the pH was adjusted at 7 by adding aqueous hydrochloric acid. The precipitate was separated by filtration, washed with water and ethyl ether, and dried at 50°C under vacuum. 2.2 g of title compound were obtained.

LC-MS, chromatographic method A, Rt 2.06, [M+H]⁺ 373.

The following compounds are analogously prepared:

(58) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-

carboxylic acid; Method A, Rt 4.14; $[M+H]^+$ 386;

(59) 3-{{[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

(60) 3-{{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

(61) 3-({[4-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]-benzoyl]amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid; $[M+H]^+$ 401.

Example 11

Preparation of 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-isopropyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide (62)

To an ice-cooled suspension of 3-(4-fluoro-benzoylamino)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid (50.0 mg, 0.164 mmol) and N,N'-diisopropylethylamine (1.476 mmol, 0.253 mL) in 0.3 mL of dried dichloromethane were added, dropwise, 0.078 mL of ethylchloroformate (0.492 mmol). After 20 min, 0.083 mL of isopropylamine (0.984 mmol) were added to the obtained solution and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 3 hours, 0.2 mL of methanol and 0.1 mL of N,N'-diisopropylethylamine were added and the reaction mixture was heated at 40°, for 4 hours. The crude was concentrated under vacuum and diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with buffer pH 4, sodium hydroxide 1 N, brine and dried over Na₂SO₄. The filtrate was evaporated to dryness to give a yellow solid, which was purified by flash chromatography, over silica gel, using dichloromethane/methanol (48:2) as eluent, to afford the title compound as a white solid (20.5 mg, 36%).

$(M + H)^+ = 347$

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 12.8(s); 11.3(s); 8.3(d); 8.1(m); 7.6(s); 7.3(m); 4.0(m); 4.2 (q); 1.1(m).

Analogously, the following compounds were prepared by using the appropriate 3-(acylamino)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid and the appropriate amine:

(63) 4-fluoro-N-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}benzamide; Method A, Rt 3.10; $[M+H]^+$ 388;

(64) N-benzyl-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 1.27; $[M+H]^+$ 395;

259
263

- 46 -

- (65) N-benzyl-3-[(3,5-difluorobenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 1.33; $[M+H]^+$ 413;
- (66) 3-[(4-tert-butylbenzoyl)amino]-N-ethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; $[M+H]^+$ 371;
- 5 (67) 3-[(3-cyanobenzoyl)amino]-N-(2-methoxyethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 1.02; $[M+H]^+$ 370;
- (68) N-benzyl-3-[(3-phenoxybenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.51; $[M+H]^+$ 469;
- (69) N-[(1R)-1-phenylethyl]-3-[[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.27; $[M+H]^+$ 475;
- 10 (70) N-(2,6-diethylphenyl)-3-[[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 7.13; $[M+H]^+$ 503;
- (71) N-[(1R)-1-phenylpropyl]-3-[[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.88; $[M+H]^+$ 489;
- 15 (72) N-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-[[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.82; $[M+H]^+$ 507;
- (73) N-(3-isopropoxypropyl)-3-[[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.85; $[M+H]^+$ 471;
- (74) N-(2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl)-3-[[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.00; $[M+H]^+$ 560;
- 20 (75) 3-(2-furoylamino)-N-2-phenylethyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 1.19; $[M+H]^+$ 381;
- (76) N-butyl-3-(2-furoylamino)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 1.09; $[M+H]^+$ 333;
- 25 (77) N-[5-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl]-2-furamide; Method B, Rt 1.17; $[M+H]^+$ 331;
- (78) N-(4-methylbenzyl)-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 1.31; $[M+H]^+$ 397;
- (79) N-butyl-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 1.19; $[M+H]^+$ 349;
- 30

- (80) N,N-diethyl-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 1.14; [M+H]⁺ 349;
- (81) 3-[(1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.32; [M+H]⁺ 435;
- 5 (82) 3-{[5-(morpholin-4-ylmethyl)-2-furoyl]amino}-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.01; [M+H]⁺ 480;
- (83) 3-[(4-isopropoxybenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.34; [M+H]⁺ 449;
- (84) N-butyl-3-(pentanoylamino)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method
10 B, Rt 1.19; [M+H]⁺ 323;
- (85) N-butyl-3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 1.05; [M+H]⁺ 307;
- (86) N-butyl-3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 0.92; [M+H]⁺ 323;
- 15 (87) N-allyl-3-[(benzylamino)carbonyl]amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 1.09; [M+H]⁺ 356;
- (88) N-(2-phenylethyl)-3-[(propylamino)carbonyl]amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method B, Rt 1.17; [M+H]⁺ 372;
- (89) 3-{[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino}-N-isopropyl-1H-thieno[3,2-
20 c]pyrazole-5-carboxamide; [M+H]⁺ 441;
- (90) N-ethyl-3-[[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 2.58; [M+H]⁺ 427;
- (91) N-benzyl-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-
c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.70; [M+H]⁺ 475;
- 25 (92) N-isopropyl-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 2.90; [M+H]⁺ 427;
- (93) N-ethyl-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride; Method A, Rt 2.41; [M+H]⁺ 413;
- (94) N-(3-fluorobenzyl)-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-
30 thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.07; [M+H]⁺ 493;

- (95) N-(4-fluorobenzyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.04; [M+H]⁺ 493;
- (96) N-(3-chlorobenzyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.26; [M+H]⁺ 510;
- 5 (97) N-(4-chlorobenzyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.27; [M+H]⁺ 510;
- (98) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-phenyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.23; [M+H]⁺ 461;
- (99) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-(1-phenylethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.22; [M+H]⁺ 489;
- 10 (100) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-(1-phenylpropyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.43; [M+H]⁺ 503;
- (101) N-(2-fluorobenzyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.02; [M+H]⁺ 493;
- 15 (102) N-(2,4-difluorobenzyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.36; [M+H]⁺ 511;
- (103) N-(4-methoxybenzyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.06; [M+H]⁺ 505;
- (104) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.88; [M+H]⁺ 543;
- 20 (105) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.98; [M+H]⁺ 559;
- (106) N-(2-chlorobenzyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.51; [M+H]⁺ 510;
- 25 (107) N-(2,6-diethylphenyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.72; [M+H]⁺ 517;
- (108) N-(2,6-dimethylphenyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.12; [M+H]⁺ 489;
- (109) N-(2-chloro-6-methylphenyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.30; [M+H]⁺ 510;
- 30

- (110) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[(1S)-1-phenylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.25; [M+H]⁺ 489;
- (111) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.25; [M+H]⁺ 489;
- 5 (112) N-benzhydryl-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.07; [M+H]⁺ 551;
- (113) N-benzyl-N-methyl-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.99; [M+H]⁺ 489;
- (114) N-(2-furylmethyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.60; [M+H]⁺ 465;
- 10 (115) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-(thien-2-ylmethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.61; [M+H]⁺ 481;
- (116) N-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.47; [M+H]⁺ 501;
- 15 (117) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.39; [M+H]⁺ 515;
- (118) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[(1S)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.35; [M+H]⁺ 503;
- (119) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.35; [M+H]⁺ 503;
- 20 (120) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-(2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl)-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.64; [M+H]⁺ 574;
- (121) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.27; [M+H]⁺ 489;
- 25 (122) N-(2-chloro-6-methylbenzyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide bis(trifluoroacetate); Method A, Rt 4.52; [M+H]⁺ 523;
- (123) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.41; [M+H]⁺ 478;
- 30

- (124) N-(3-furylmethyl)-3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.23; [M+H]⁺ 465;
- (125) N-benzyl-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.80; [M+H]⁺ 462;
- 5 (126) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.06; [M+H]⁺ 476;
- (127) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1S)-1-phenylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.04; [M+H]⁺ 476;
- (128) N-benzhydryl-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.03; [M+H]⁺ 538;
- 10 (129) N-[(1S)-2-methoxy-1-phenylethyl]-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.79; [M+H]⁺ 506;
- (130) N-[1-(4-chlorophenyl)ethyl]-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.61; [M+H]⁺ 511;
- 15 (131) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1R)-1-phenylpropyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.38; [M+H]⁺ 489;
- (132) N-(3-fluorobenzyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.04; [M+H]⁺ 480;
- (133) N-(4-fluorobenzyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.01; [M+H]⁺ 480;
- 20 (134) N-(4-chlorobenzyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.43; [M+H]⁺ 496;
- (135) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1S)-2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.42; [M+H]⁺ 561;
- 25 (136) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.68; [M+H]⁺ 545;
- (137) 3-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl}amino}-N-[(1S)-1-phenyl-2-pyrrolidin-1-ylethyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 2.46; [M+H]⁺ 558;
- (138) N-isopropyl-3-[(3-phenoxybenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.84; [M+H]⁺ 421;
- 30

264
~~268~~

- 51 -

- (139) N-ethyl-3-[(3-phenoxybenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.47; $[M+H]^+$ 407;
- (140) N-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}-3-phenoxybenzamide; Method A, Rt 4.45; $[M+H]^+$ 462;
- 5 (141) 4-fluoro-N-(5-{[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]carbonyl}-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl)benzamide; Method A, Rt 3.00; $[M+H]^+$ 418;
- (142) 3-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}benzamide; Method A, Rt 2.04; $[M+H]^+$ 468;
- (143) N-(2-morpholin-4-ylbenzyl)-3-{[4-(trifluoromethoxy)benzoyl]amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.11; $[M+H]^+$ 546;
- 10 (144) 4-fluoro-N-{6-methyl-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}benzamide; Method A, Rt 3.50; $[M+H]^+$ 402;
- (145) 3-{[4-(fluorobenzoyl)amino]-N-(4-fluorobenzyl)-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.60; $[M+H]^+$ 427;
- 15 (146) N-(4-fluorobenzyl)-6-methyl-3-{(thien-2-ylcarbonyl)amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.40; $[M+H]^+$ 415;
- (147) N-{6-methyl-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}thiophene-2-carboxamide; ; Method A, 2.69; $[M+H]^+$ 390;
- (148) N-{6-methyl-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-thieno[3,2-c]pyrazol-3-yl}-3-phenoxybenzamide; Method A, Rt 4.76; $[M+H]^+$ 460;
- 20 (149) N-(4-fluorobenzyl)-6-methyl-3-{(3-phenoxybenzoyl)amino}-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 6.40; $[M+H]^+$ 501.

Example 12**Preparation of methyl 3-amino-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate**25 **(150)****Step 1 Methyl 4,5-dibromo-3-methylthiophene-2-carboxylate.**

Bromine (20 mL, 389 mmol) was added dropwise to a solution of methyl 3-methylthiophene-2-carboxylate (14.0 g, 89.6 mmol) in 350 mL of acetic acid. After stirring at room temperature for 16 h, the reaction mixture was added dropwise to a

30 10% (w/v) aqueous solution of sodium hydrogen sulfite. The precipitate was separated by filtration, washed with aqueous sodium hydrogen sulfite and water, and finally dried

265
~~269~~

- 52 -

under vacuum at 70°C to give 27.8g of the title compound used in the following step without further purification.

¹H-NMR (DMSO-d₆): ppm 2.55 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

Step 2 Methyl 4-bromo-5-formyl-3-methylthiophene-2-carboxylate.

- 5 Isopropylmagnesium chloride (2M THF solution, 41 mL) was added dropwise to a solution of methyl 4,5-dibromo-3-methylthiophene-2-carboxylate (23.5 gr, 74.8 mmol) in tetrahydrofuran (250 mL) at -40 °C under nitrogen.

After stirring at -40°C for 3 h, dimethylformamide (17.5 mL, 224 mmol) was added and the solution allowed to reach room temperature.

- 10 The reaction mixture was then poured into ethyl acetate and aqueous hydrochloric acid. The organic layer was separated, dried over sodium sulphate and evaporated. The resulting raw material was triturated with n-hexane to give 17.6 g of the title compound, used in the following step without further purification.

¹H-NMR (DMSO-d₆): ppm 2.54 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 10.01 (s, 1H).

- 15 **Step 3 Methyl 4-bromo-5-cyano-3-methylthiophene-2-carboxylate.**

Hydroxylamine hydrochloride (5 g, 72 mmol) was added to a solution of methyl 4-bromo-5-formyl-3-methylthiophene-2-carboxylate (16.5 g, 63 mmol) in acetonitrile (175 mL) and pyridine (30 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h, then trifluoroacetic anhydride (21.3 mL, 153 mmol). After 3 h the reaction

- 20 mixture was poured into ethyl acetate and aqueous hydrochloric acid. The organic layer was separated, washed with hydrochloric acid and water, dried over sodium sulphate and evaporated. The resulting raw material was triturated with 90 mL of a water/ethyl alcohol mixture (1:1) and dried under vacuum to give 15 g of the title compound, used in the following step without further purification.

- 25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): ppm 2.53 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

Step 4 Methyl 5-cyano-4-[2-(diphenylmethylene)hydrazino]-3-methylthiophene-2-carboxylate.

A solution of methyl 4-bromo-5-cyano-3-methylthiophene-2-carboxylate (13 g, 50 mmol) and benzophenone hydrazone (11.8 g, 60 mmol) in toluene (390 mL) was added
30 to a suspension of cesium carbonate (26 g, 80 mmol), palladium acetate (365 mg, 1.6 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene in toluene (120 mL) under nitrogen.

266
270

The resulting mixture was stirred at 110 °C for 16 h. After cooling at 50°C the mixture was filtered and the toluene evaporated. The resulting raw material was triturated with ethyl acetate and dried under vacuum to give 13.2 g of the title compound, used in the following step without further purification.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): ppm 2.17 (s, 3H), 3.84(s, 3H), 7.37-7.70 (m, 10 H), 8.61 (s, 1H).

Step 5 Methyl 3-amino-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate (150).

A mixture of aqueous hydrochloric acid (180 mL, 37% solution), methyl 5-cyano-4-[2-(diphenylmethylene)hydrazino]-3-methylthiophene-2-carboxylate (13 g, 34.6 mmol), methyl alcohol (140 mL) and tetrahydrofuran (100 mL) was stirred at 80 °C for 10 h.

- 10 Afterward the solvent was removed under reduced pressure, the resulting suspension was filtered and the residue washed with dimethoxyethane.

The solid was dissolved in methyl alcohol (100 mL), and treated with 96% sulphuric acid (2.5 mL). The resulting solution was stirred at 75°C for 16 h.

- 15 After cooling the solution was evaporated to small volume under reduced pressure, and extracted with a mixture of diethyl ether/n-hexane (1:1).

The aqueous layer was diluted with 5% aqueous ammonia and extracted with dichloromethane. Organic layer was dried over sodium sulphate, evaporated, and the residue purified by chromatography (eluent dichloromethane, methyl alcohol, 5% aqueous ammonia 100:75:5) to give 4.4 g of the title compound.

- 20 Chromatographic method A, 2.77, [M+H]⁺ 212.

¹H-NMR (DMSO-d₆): ppm 2.52 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.35 (bs, 2H), 12.0 (bs, 1H).

Example 13

Preparation of methyl 1-acyl-3-[(acyl)amino]-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylates.

- 25 Following the procedure described in example 7, methyl 3-amino-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate prepared in the previous example was reacted with the opportune acyl chlorides to prepare the following 1-acyl-3-[(acyl)amino]-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylates:

- (151) methyl 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate;
- 30

269
271

- 54 -

(152) methyl 6-methyl-1-(thien-2-ylcarbonyl)-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate;

(153) methyl 6-methyl-1-(3-phenoxybenzoyl)-3-[(3-phenoxybenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate.

5

Example 14

Preparation of 3-[(acyl)amino]-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acids.

Following the procedure described in example 8, 1-acyl-3-[(acyl)amino]-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylates from example 13 were converted into the
10 corresponding 3-[(acyl)amino]-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acids:

(154) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-6-methyl-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

(155) 6-methyl-3-[(thien-2-ylcarbonyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid;

15 (156) 6-methyl-3-[(3-phenoxybenzoyl)amino]-1H-thieno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid; Method A, Rt 3.90; [M+H]⁺ 394.

Example 15

Preparation of propyl 3-amino-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate (157).

Step 1 Methyl 4,5-dibromo-2-furoate.

20 To a solution of 69.91 g (0.259 mol) of 4,5-dibromo-2-furoic acid in 700 mL of methanol was carefully added 42.4 mL (0.777 mol) of 98% sulfuric acid at room temperature. The mixture was refluxed for 7 hours. The resulting solution was concentrated to slurry under reduced pressure and diluted with 0.5 L of MTBE. To this ice-cooled solution 0.5 L of 30% trisodium citrate and 0.25 L of 2N NaOH were slowly
25 added, under vigorous stirring. The aqueous layer (pH=6) was separated and extracted again with 300 mL of MTBE. Some insoluble solid (residual starting material) was removed from the organic extracts by filtration. The clear extracts were dried over Na₂SO₄ then concentrated to dryness to afford a light brown solid that was purified by crystallization with 30 mL of hot MTBE and 60 mL of n-heptane. The mixture was
30 cooled to 0/+4°C, aged for 1 hour then filtered to yield 57.13 g of cream-colored product. From the mother liquors a further amount of 12.65 g of product could be

268
272

methyldmorpholine. The resulting suspension was aged for 4 hours at 0/+2°C and then filtered and washed thoroughly with water affording, after drying, 21.35 g of product as light brown solid.

Yield = 62.8%.

5 Chromatographic method A RT = 3.6 min. $[M+H]^+ = 210$.

^1H -NMR(DMSO- d_6): ppm 0.97 (t, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 11.34 (bs, 1H).

m.p. = 147-149°C dec.

Example 16

10 Preparation of propyl 1-acyl-3-(acylamino)-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylates.

By treating propyl 3-amino-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate with the appropriate acyl chloride, analogously to the procedure described in example 7, the following propyl 1-acyl-3-(acylamino)-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate were prepared:

15 (158) propyl 1-(4-morpholin-4-ylbenzoyl)-3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate;

(159) propyl 1-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]-3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate;

(160) propyl 1-(4-fluorobenzoyl)-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate.

Example 17

Preparation of 3-(acylamino)-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acids.

The propyl 1-acyl-3-(acylamino)-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylates prepared in the previous example were hydrolyzed following the procedure described in example 8, to give the corresponding 3-(acylamino)-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acids:

25 (161) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid; $[M+H]^+ 357$;

(162) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid; $[M+H]^+ 370$;

30 (163) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acid; Method A, Rt 2.18; $[M+H]^+ 370$.

269
~~223~~

- 58 -

Example 18**Preparation of 3-(acylamino)-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxamides.**

Following the procedure described in example 11, the 3-(acylamino)-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxylic acids of example 17 were reacted with the opportune amines to
5 give the following compounds:

- (164) 3-[(4-morpholin-4-ylbenzoyl)amino]-N-[1-phenylpropyl]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.40; [M+H]⁺ 474;
(165) 3-[[4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzoyl]amino]-N-[1-phenylpropyl]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 3.48; [M+H]⁺ 487;
10 (166) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[(1-phenylpropyl)-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 5.48; [M+H]⁺ 407;
(167) 4-fluoro-N-{5-[(4-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1H-furo[3,2-c]pyrazol-3-yl}benzamide; Method A, Rt 2.19; [M+H]⁺ 372;
(168) 3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-N-[2-morpholin-4-yl-1-phenylethyl]-1H-furo[3,2-c]pyrazole-5-carboxamide; Method A, Rt 4.43; [M+H]⁺ 372.
15

Example 18**Preparation of methyl 3-amino-1H-thienof[3,2-c]pyrazole-5-carboxylate (5).****Step 1 Preparation of methyl 4,5-dibromo-2-thiophencarboxylate.**

To a suspension of 23.75 g (83.06 mmol) of 4,5-dibromo-2-thiophencarboxylic acid in
20 235 mL of methanol was slowly added 15.5 mL (284 mol) of 98% sulfuric acid at room temperature. The mixture was refluxed for 23 hours. The resulting solution was concentrated to thick slurry under reduced pressure and diluted with 240 mL of dichloromethane. To this ice-cooled solution 190 mL of 17% NaOH was slowly added, under vigorous stirring. The aqueous layer was separated and extracted again with 120
25 mL of dichloromethane. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ then concentrated to dryness to afford 24.02 g of product as an off-white solid.

Yield=96.4%

¹H-NMR (DMSO-d₆): ppm 3.81 (s, 3H), 7.79 (s, 1H)

m.p. = 79-80°C.

Step 2 Preparation of 4-bromo-5-formylthiophene-2-carboxylate.
30

270
224
mixture was kept at +4°C for 18 hours, then it was filtered and the panel washed with water affording 7.63 g of pure product as yellowish solid.

Yield = 76.0%, Chromatographic method A, RT= 2.8 min. Physico-chemical data were the same of the compound prepared with the method of example 3.

5

Biological Testing Example 1

The following compounds, screened accordingly to the methods described in the pharmacology section above, were shown to have IC₅₀ values for Aurora-2 inhibition below 100 nM:

52; 57; 66; 79; 82; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 99; 100; 101; 102; 104; 106;
10 107; 108; 109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 119; 120; 121;
122; 123; 124; 125; 126; 127; 128; 129; 130; 131; 132; 133; 134; 135; 136;
137; 146; 161; 162; 163; 164; 165.

Biological Testing Example 2

The following compounds, screened accordingly to the methods described in the
15 pharmacology section above, were shown to have IC₅₀ values for cdk2/Cyclin A inhibition below 500 nM:

57; 63; 65; 79; 84; 85; 86; 87; 93; 114; 119; 121; 124; 145; 146; 161; 164;
165; 167.

Biological Testing Example 3

20 The following compounds, screened accordingly to the methods described in the pharmacology section above, were shown to have IC₅₀ values for cdc7 inhibition below 1000 nM:

52; 57; 92; 93; 95; 101; 102; 114; 115; 121; 123; 124; 137; 161; 162; 165.

Biological Testing Example 4

25 The following compounds, screened accordingly to the methods described in the pharmacology section above, were shown to have IC₅₀ values for PAK4 inhibition below 500 nM:

52; 91; 93; 95; 96; 99; 100; 101; 102; 111; 114; 115; 119; 121; 125; 129;
131; 132; 133; 137; 163; 164.

30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 06 74315

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₄₁₆₂ // A 61 P ³⁵/₀₀

Concepto Técnico No. 3356

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 76 a 139
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 140 a 165
Folios: 235 a 255 Memorial de 02/06/2010
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP05/001021
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	02/02/2005
Publicación. Internacional:	WO05/74922
Fecha Pub. Internacional:	18/08/2005
Fecha Inicio Fase Nacional:	03/09/2006
Fecha Sol. Nacional:	28/07/2006
- 1.4. Prioridad: US60/541.452 de 03/02/2004
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 229 a 255 Memorial de 02/06/2010

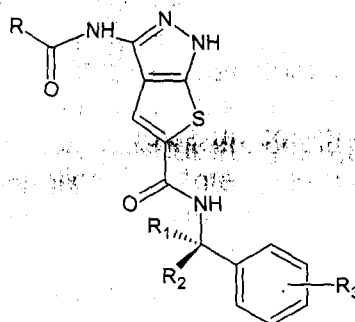
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Derivados 1H-tieno[2,3-c]pirazol útiles como inhibidores de quinasa

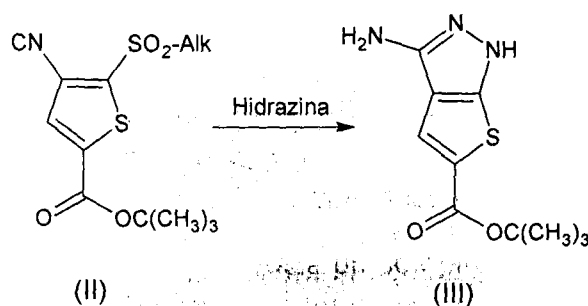
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 10: Se reivindica un compuesto de fórmula (I):

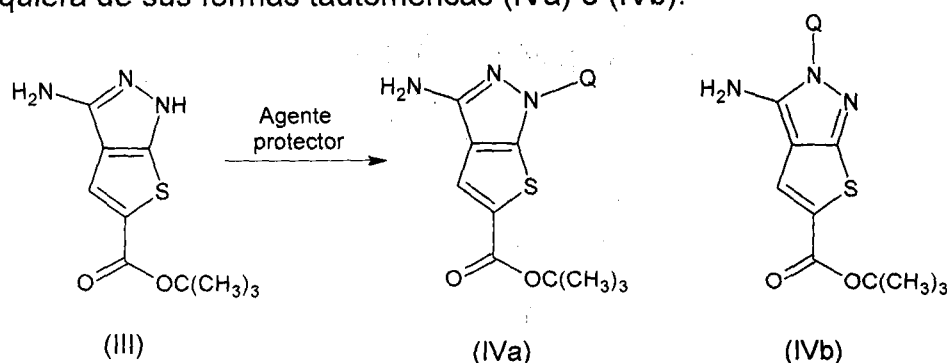


Reivindicaciones 11 a 13 y 15: Se reivindica un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales estables para uso farmacéutico caracterizado porque comprende:

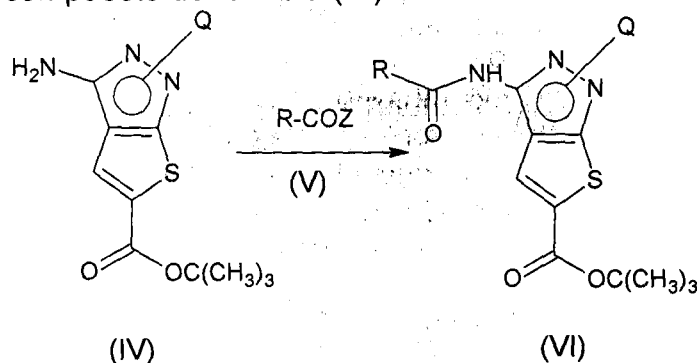
a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con hidrazina y hacer reaccionar el compuesto obtenido con medio ácido para obtener un compuesto de fórmula (III).



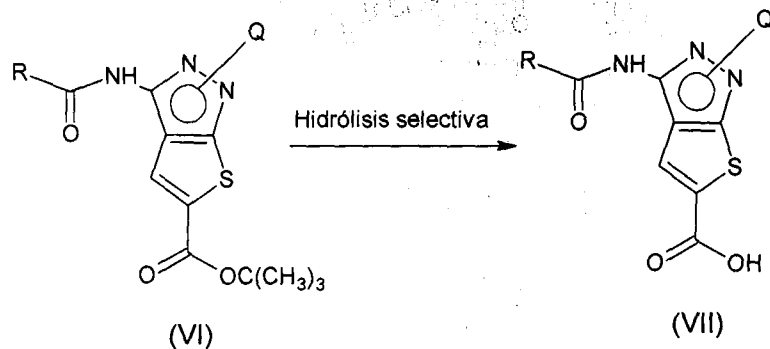
b) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con algún agente protector del átomo de nitrógeno de pirazol a fin de obtener un compuesto de fórmula (IV) en cualquiera de sus formas tautoméricas (IVa) o (IVb).



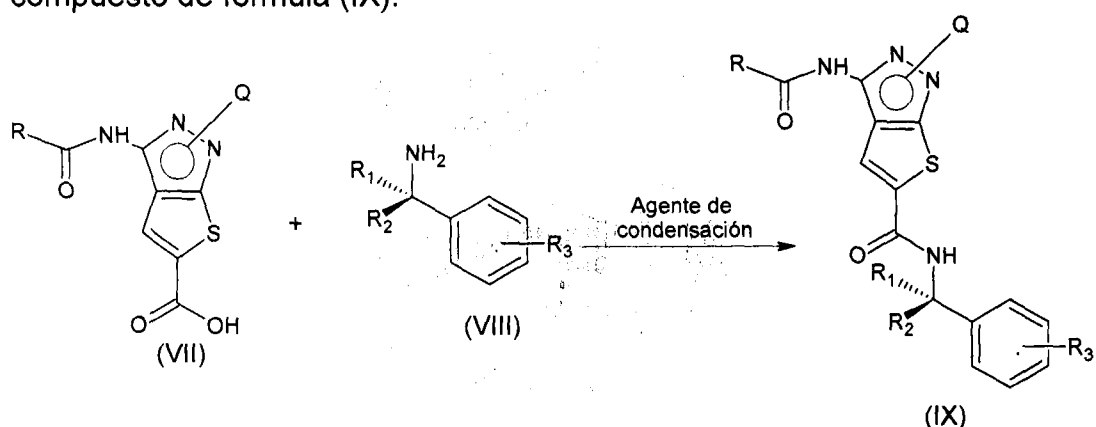
c) Acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) a fin de obtener un compuesto de fórmula (VI).



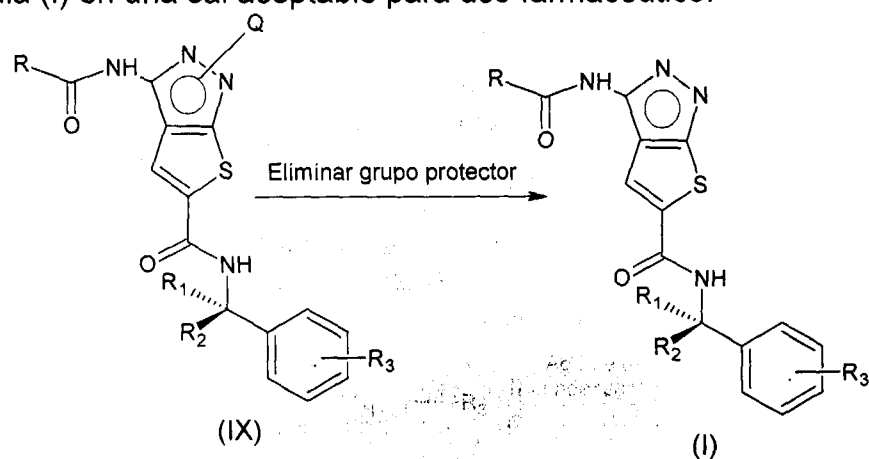
d) Hidrolizar de manera selectiva el grupo carboxiéster de ter-butilo de manera que se pueda obtener un compuesto de fórmula (VII).



e) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un agente de condensación apropiado a fin de obtener un compuesto de fórmula (IX).



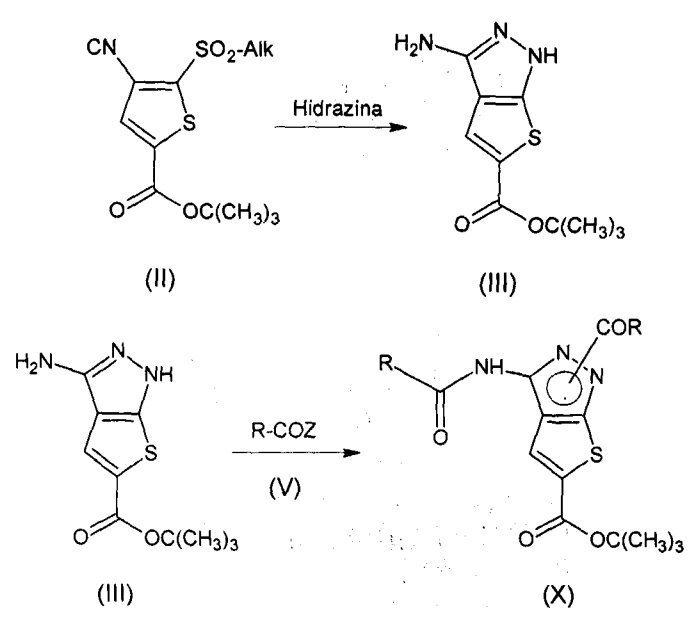
f) Eliminar la protección del compuesto de fórmula (IX) del grupo protector Q para obtener un compuesto de fórmula (I), y eventualmente, convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal aceptable para uso farmacéutico.



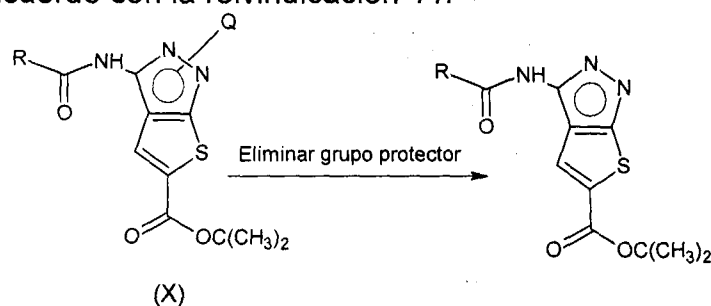
Reivindicación 14: Se reivindica un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales estables para uso farmacéutico caracterizado porque comprende:

a') Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) que se obtuvo en el paso a) de la cláusula 11 con un exceso de un compuesto de fórmula (V) a fin de obtener un compuesto de fórmula (X)

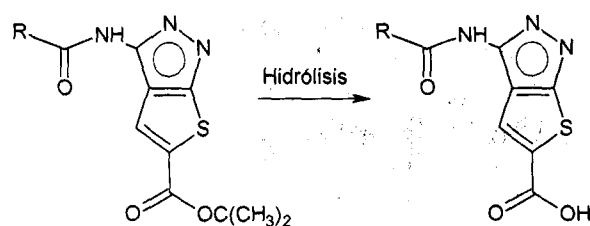
Paso a)



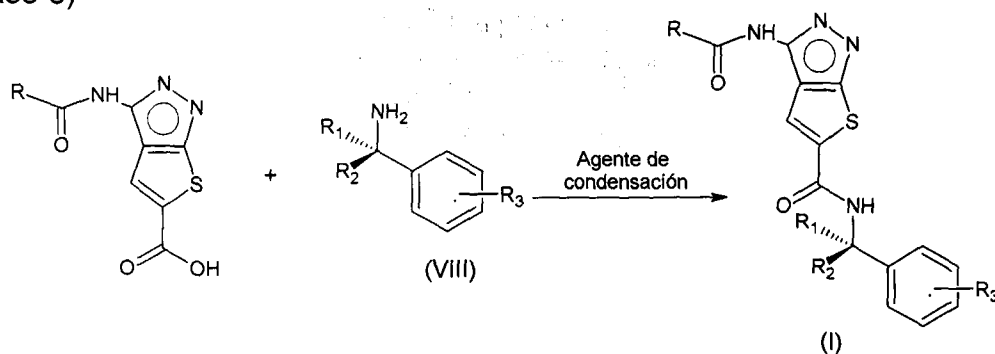
b') Eliminar la protección del compuesto de fórmula (X) en el átomo de nitrógeno de pirazol, tal y como en el paso f) del proceso de la reivindicación 11 y hacer que el compuesto que se obtuvo siga reaccionando como para los pasos restantes d) y e) de acuerdo con la reivindicación 11.



Paso d)

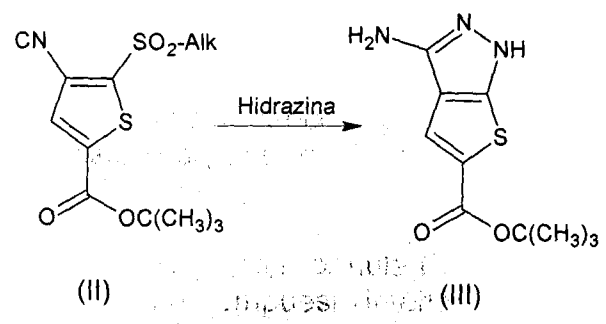


Paso e)

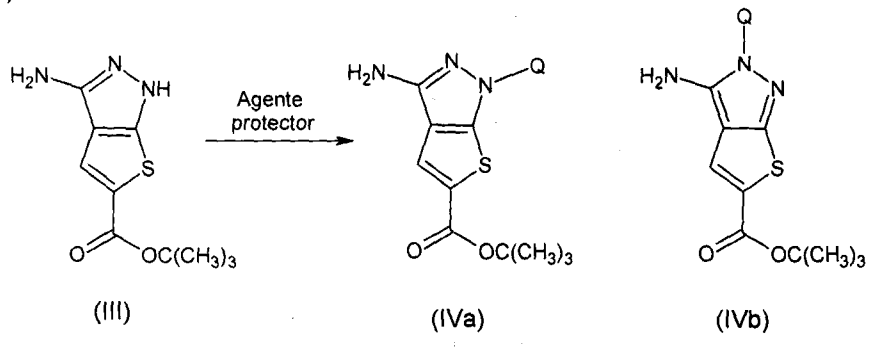


Reivindicación 16: Se reivindica un proceso para preparar los compuestos de fórmula (I) y sus sales estables para uso farmacéutico caracterizado porque comprende:

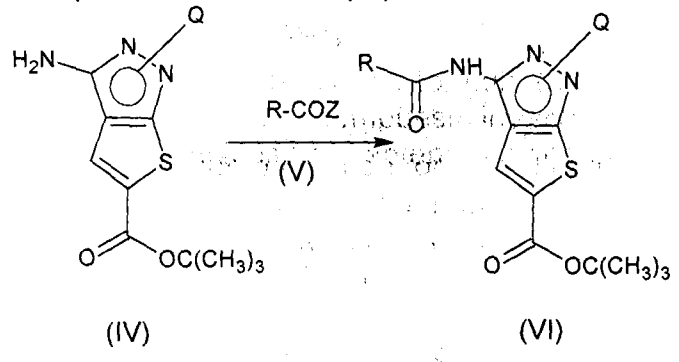
a') Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con hidracina o una sal de hidracina haciendo reaccionar el compuesto intermediario que se obtuvo de esa manera en condiciones ácidas para obtener un compuesto de fórmula (III).



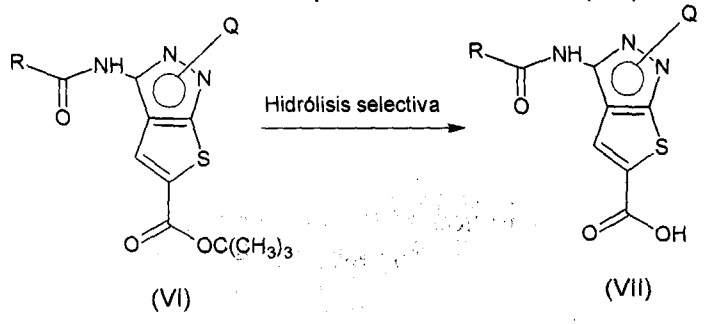
b') Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un agente protector del átomo de nitrógeno de pirazol que sea apropiado, de manera que se obtenga un compuesto de fórmula (IV) en cualquiera de sus fórmulas tautoméricas (IVa) o (IVb).



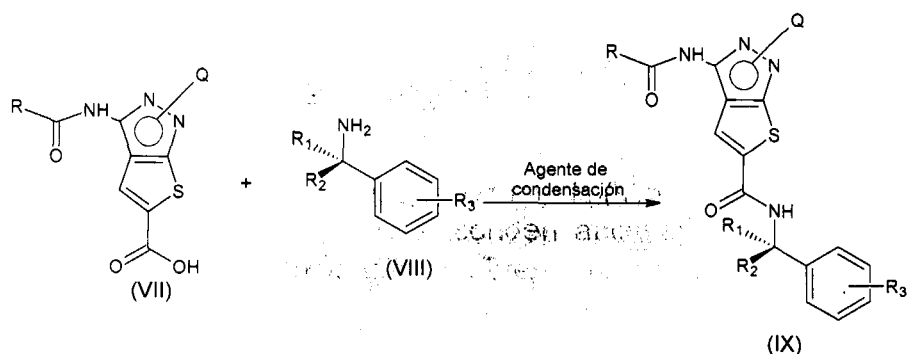
c') Acilar el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) a fin de obtener un compuesto de fórmula (VI)



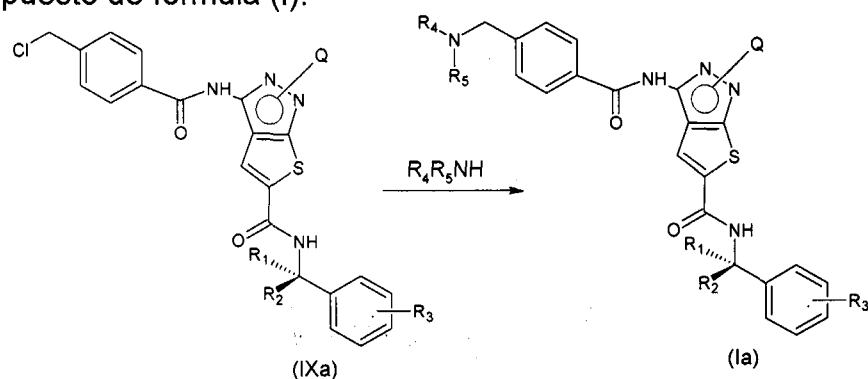
d') Hidrolizar de manera selectiva el grupo carboxiéster de ter-butilo de manera que se pueda obtener un compuesto de fórmula (VII).



e') Hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un agente de condensación apropiado, a fin de obtener un compuesto de fórmula (IX).



f') Tratar derivados de fórmula (IX) con un grupo clorometilo usando amoníaco o una amina primaria o secundaria para desproteger y convertirlos en un compuesto de fórmula (I).



Reivindicaciones 17 y 18: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o una sal para uso farmacéutico y porque puede comprender además uno o más agentes quimioterapéuticos.

Reivindicación 19: Se reivindica un producto o conjunto de elementos caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico, o composiciones farmacéuticas de los mismos y uno o más agente quimioterapéutico como un preparado combinado para uso simultáneo, por separado o secuencia en terapia anticáncer.

Sustento Descriptivo

La solicitud se refiere a derivados de tieno-pirazol, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que las comprenden y al uso como agentes terapéuticos.

En general se conoce que el mal funcionamiento de las proteín-quinasa (PKs) es la característica distintiva de muchas enfermedades entre ellas la hiperplasia benigna de la próstata, adenomatosis, familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación celular vascular lisa asociada a aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis, estenosis y restenosis. Y entre las varias proteín-quinasa se sabe que las aurora-quinasa se relacionan con el crecimiento de las células cancerosas, en particular la Aurora 2 se sobre expresa en varios tipos de tumores. El objeto de la solicitud consiste en proveer compuestos útiles en terapia como agentes contra muchas enfermedades causadas por una mal regulación de la actividad proteína quinasa, en particular, porque inhiben la actividad de la Aurora quinasa.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K**
³¹/₄₁₆₂ // **A 61 P** ³¹/₁₂ de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. De la solicitud de Patente

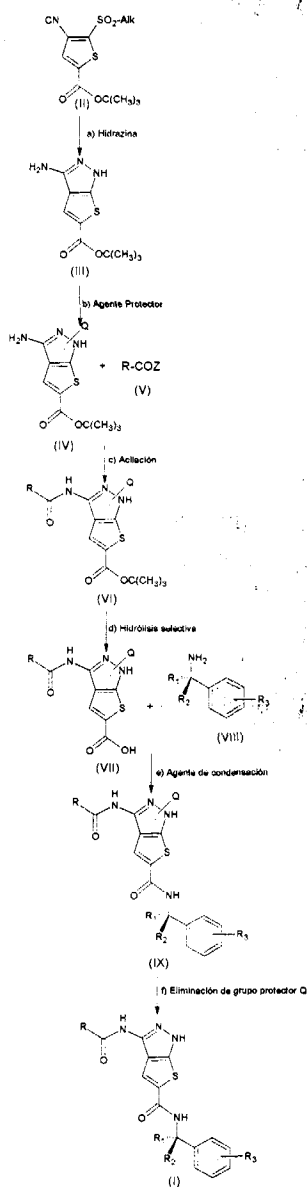
3.1 Descripción (artículo 28 D. 486)

La solicitud cumple los presupuestos normativos del artículo 28 de la Decisión 486 toda vez que incluye una descripción clara y completa de los procedimientos de síntesis para la preparación de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles y de la actividad farmacológica de los compuestos obtenidos mediante las tres secuencias de síntesis reivindicadas.

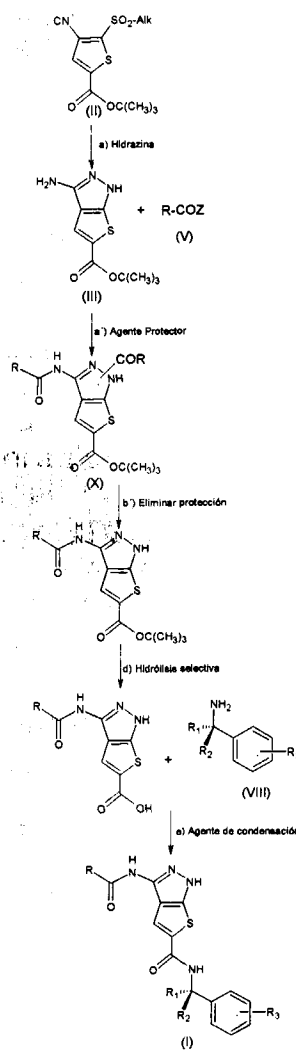
3.2 Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

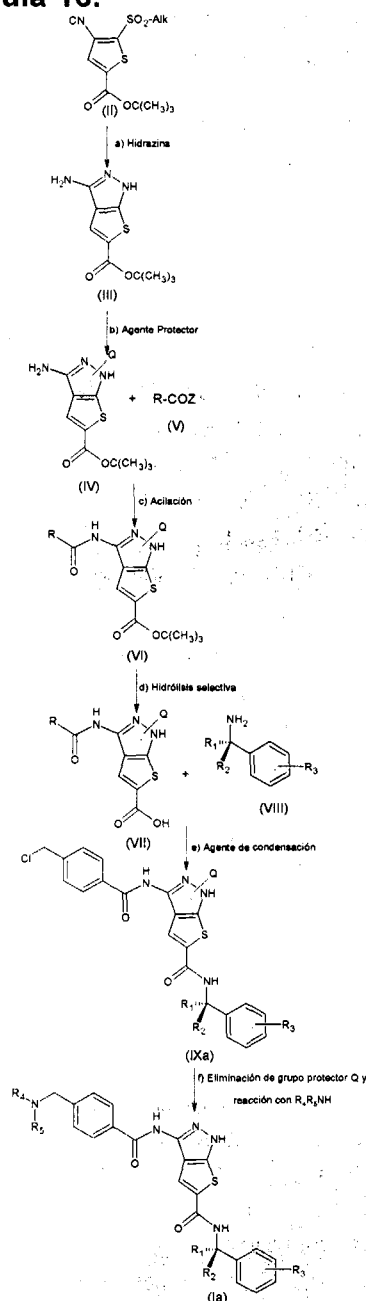
Las reivindicaciones 1 a 19 presentes en los folios 235 a 255 definen la materia de manera clara y precisa, toda vez que delimitan su contenido en términos de procedimientos de síntesis para la preparación de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles para la que además se sustentan las etapas requeridas para su fabricación y las características estructurales de los compuestos reclamados, por lo que esta Superintendencia considera que la materia tal y como se encuentra reivindicada cumple con los presupuestos normativos del artículo 30 de la Decisión 486.

Proceso (1). Cláusulas 11 a 13 y 15.



Proceso (2). Cláusula 14.



Proceso (3). Cláusula 16.**4. Unidad de invención (artículo 25 D. 486)**

La materia reivindicada corresponde a un grupo inventivo relacionado entre sí, en virtud del concepto común e inventivo que se concreta en la forma de derivados de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles que presentan sustituciones tipo heteroaril-amido y los procedimientos de síntesis para la preparación de los mismos, por lo que la materia tal y como se encuentra definida cumple a cabalidad con los presupuestos normativos del artículo 25 de la Decisión 486 sobre unidad de invención.

5. No es una invención (artículo 15 D. 486 literal a)-f))

La materia definida en las cláusulas 1 a 19 de los folios 235 a 255 corresponde a una invención de producto y de procedimiento en el sentido estricto de la Decisión 486, toda vez que hace mención a procedimientos de síntesis para la preparación de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles, por lo que no incurre en ninguna de las exclusiones a la patentabilidad señaladas por el artículo 15 de la Decisión 486.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal a)-d))

Los procedimientos de síntesis para la preparación de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles y los compuestos obtenidos son una invención y no constituyen excepción alguna a la patentabilidad, por lo que superan los presupuestos normativos señalados por el artículo 20 de la Decisión 486, tal y como se comprueba a partir del contenido y alcance de las cláusulas 1 a 19 de los folios 235 a 255.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D. 486)

La materia definida en las cláusulas 1 a 19 de los folios 235 a 255 es una invención de producto y de procedimiento correspondiente al sector químico y farmacéutico y se define cumpliendo a cabalidad los presupuestos normativos del artículo 14 de la Decisión 486, dado que no hace referencia a un uso o segundo uso atribuido a sustancias farmacológicamente activas, sino que corresponde a la definición de tres secuencias lógicas de etapas para la preparación de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles y a los elementos funcionales y estructurales de los compuestos así obtenidos.

8. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 03/02/2004, esta Superintendencia logró comprobar que en el estado del arte no existen documentos técnicos que anticipen todos los elementos esenciales y característicos de los compuestos reivindicados y de los procedimientos de síntesis para la preparación de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles, por lo que tal y como se encuentra definida la materia en los folios 235 a 255 cláusulas 1 a 19 corresponde en sentido estricto a una invención de producto y procedimiento perteneciente al sector químico y farmacéutico.

9. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

9.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

Considerando todos los elementos esenciales y característicos de los compuestos derivados del núcleo de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles y las secuencias de síntesis para su preparación, conforme a los folios 235 a 255 –cláusulas 1 a 19-, esta Superintendencia encuentra que no existen documentos técnicos que anticipen todas sus características, por lo que concluye que la materia tal y como se encuentra definida cumple con el requisito técnico de la Novedad señalado por el artículo 16 de la Decisión 486.

9.2 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

Teniendo en cuenta los elementos característicos de la materia reivindicada en los folios 235 a 255, cláusulas 1 a 19, esta Superintendencia encuentra que no existen documentos a partir de los cuales fuera posible derivar los elementos característicos que definen los compuestos derivados del núcleo de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles y las secuencias de síntesis que los permiten obtener.

En consecuencia, la invención no constituye materia obvia a los ojos de una persona versada en la materia, tal y como fue modificada y precisada, por lo que

284

cumple a cabalidad con el requisito técnico de Nivel Inventivo en los términos del artículo 18 de la Decisión 486.

9.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

La materia reivindicada cumple con el requisito del artículo 19 de la Decisión 486, toda vez que los compuestos y los procedimientos de síntesis para la preparación de 1H-tieno[2,3-c]pirazoles definidos en las cláusulas 1 a 19 de los folios 235 a 255 se pueden fabricar a escala industrial mediante el seguimiento de las etapas que dictan cada una de las secuencias de síntesis reclamadas, en virtud de la capacidad tecnológica de la industria química y farmacéutica.

10. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones correspondientes a los compuestos y los procedimientos de síntesis definidos en las cláusulas **1 a 19** de los folios: 235 a 255.

Bogotá, D.C., 22/09/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3356

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044