

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0608461-3 A2**



* B R P I 0 6 0 8 4 6 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 03/03/2006
(43) Data da Publicação: 12/01/2010
(RPI 2036)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 495/04 (2010.01)
A61K 31/4162 (2010.01)
A61P 35/00 (2010.01)

(54) Título: **HIDRAZINOCARBONIL-TIENO [2,3-C] PIRAZÓIS, PROCESSO DE PREPARO, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E UTILIZAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 04/03/2005 FR 05 02199

(73) Titular(es): AVENTIS PHARMA S.A.

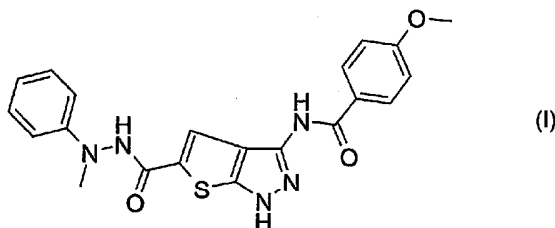
(72) Inventor(es): Claude Barberis, Dominique Barbalat-Damour, François-Frédéric Clerc, Gilles Doerflinger, Hervé Minoux, Jean-Christophe Carry

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT FR2006000480 de 03/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/092510 de 08/09/2006

(57) Resumo: HIDRAZINOCARBONIL-TIENO [2,3-C] PIRAZÓIS, PROCESSO DE PREPARO, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E UTILIZAÇÃO. A presente invenção refere-se a hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis, ao respectivo processo de preparação, composições que os contêm, e à respectiva utilização como medicamento, em particular como agentes anticancerígenos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**HIDRAZINO-CARBONIL-TIENO [2,3-C] PIRAZÓIS, PROCESSO DE PREPARO, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E UTILIZAÇÃO**".

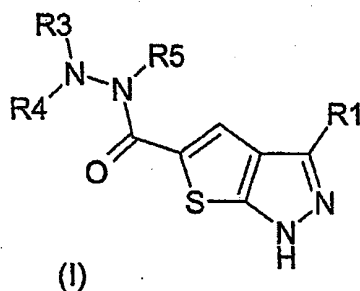
A presente invenção se refere notadamente aos Hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis substituídos, ao respectivo processo de preparo, às
5 composições que os contêm, e à sua utilização como medicamento.

Mais particularmente, e de acordo com um primeiro aspecto, a invenção se refere aos Hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis substituídos, úteis como agentes anticancerosos.

1H-tieno [2,3-c] pirazóis são conhecidos de WO 04/013146 e de WO 03/101968. Esses produtos são apresentados como inibidores de numerosas proteínas quinases. Todavia, a administração desses produtos em pacientes pode induzir efeitos secundários importantes, em razão de seu largo espectro de ação. Assim, a obtenção de inibidores específicos de uma seleção
15 de proteínas, notadamente de quinases, é buscada.

Contra qualquer espera, foi descoberto que é possível conseguir inibidores da quinase Aurora 2 (Aurora A) e de algumas outras quinases úteis em oncologia, por Hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis substituídos.

Esses produtos correspondem à seguinte fórmula geral (IK):



20 na qual:

(I) R₁ é independentemente selecionado no grupo constituído por NHCO(R₂), -NHCONH(R₂), -NHCOO(R₂), no qual R₂ é independentemente selecionado no grupo constituído por -H, -(C₁-C₂₄)alquila, -(C₃-C₉) cicloalquila, -(C₃-C₉) cicloalquileno, heterocicloalquila, heterocicloalquileno, arila, heteroarila, (C₁-C₆) alquil-arila, -(C₁-C₆)alquil-heteroarila, -aril-(C₁-C₆)alquila, heteroaril-(C₁-C₆) alquila, eventualmente substituídos;
25

(II) cada um dos R3, R4 e R5 é independentemente selecionado no grupo constituído por H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆) alquil-arila, (C₁-C₆) alquil-heteroarila,-arila,-heteroarila, eventualmente substituídos, ou bem [(R3 e R4) ou (R3 e r5)] são ligados entre si para formar um heterociclo mono ou bicíclico, saturado ou insaturado, compreendendo de 2 a 10 cadeias carbonadas e de 1 a 5 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S, eventualmente substituído, ou para formar um grupamento N=CH-arila, esse arila sendo eventualmente substituído.

No âmbito da invenção, e salvo menção diferente no texto, entende-se por:

-halogênio: um flúor, um cloro, um bromo ou um iodo;

-alquila: um substituinte saturado, linear ou ramificado, compreendendo de 1 a 12 átomos de carbono. A título de exemplos, podem-se citar os grupos metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, tercbutila, pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 3,3-dimetilbutila, heptila, 1-etilpentila, etc;

-alquilenos: um substituinte alquila, tal como definido acima, que é divalente. A título de exemplo, podem ser citados os grupos metileno (-CH₂-) ou dimetileno (-CH₂-CH₂-), etilenila, 1-metiletilenila, prop-1-enila, prop-2-enila, Z-1-metil prop-1-enila, E-1-metil prop-1-enila, Z-1,2-dimetil-prop-1-enila, E-1,2-dimetil prop-1-enila, but-1,3-dienila, 1-metilidenil-prop-2-enila, Z-2-metilbuti-1,3-dienila, E-2-metil but-1,3-dienila, 2-metil-1-metilidenil prop-2-enila, undec-1-enila e undec-10-enila, etc;

-arila: um substituinte aromático mono-ou policíclico tendo de 6 a 14 átomos de carbono. A título de exemplos, podem-se citar os grupos fenila, naft-1-ila, naft-2-ila, antracen-9-il, 1,2,3,4-tetra-hidronaft-5-ila, 1,2,3,4-tetra-hidronaft-6-ila, etc;

-cicloalquila: um substituinte alquila, tal como definido acima, que compreende de 3 a 12 átomos de carbono e que é cíclico. A título de exemplos, podem ser citados os substituintes ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-

heptila; biciclo[2.2.1] heptila, ciclooctila, biciclo [2.2.2] octila, adamantila, perhidro naftila, etc;

-heteroátomo: um átomo de nitrogênio, de oxigênio ou de enxofre;

5 -heteroarila: um substituinte aromático mono-ou policíclico, compreendendo de 5-12 cadeias e compreendendo de 1 a 4 hetero átomos, tais como anteriormente definidos. A título de exemplos, podem-se citar os substituintes pirrol-1-ila, pirrol-2-ila, pirrol-3-ila, furila, tienila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, 1,2,4-triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, tetrazolila, piridila, pirimidila, pirazinila, 1,3,5-triazinila, indolila, benzo[b]furila, benzo[b]tienila, indazolila, benzimidazolila, azaindolila, quinoleíla, isoquinoleíla, carbazolila, acridila, etc;

15 -heterociclila: um substituinte hidrocarbonado cíclico saturado ou parcialmente insaturado, compreendendo 5 a 13 cadeias e compreendendo 1 a 4 heteroátomos, tais como anteriormente definidos. De preferência, o substituinte hidrocarbonado cíclico saturado ou parcialmente insaturado será monocíclico e comportará 4 ou 5 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos. A título de exemplos, podem ser citados os substituintes piperidinila, azetidínila, piperazinila, morfolinila, oxazepinila, pirrolidinila, diazepinila, etc;

20 -alcóxi: um substituinte de fórmula-O-alquila no qual o grupo alquila é tal como anteriormente definido;

25 -substituído: um substituinte diferente de H, por exemplo halogênio, alquila, arila; heteroarila, cicloalquila, heterociclila, alquilenos, alquinila, OH, O-alquila, O-alquilenos, O-arila, O-heteroarila, SH, S-alquila, S-arila, S(O₂)H, S(O₂)alquila, S(O₂)-arila, SO₃H, SO₃-alquila, SO₃-arila, CHO, C(O)-alquila, C(O)-arila, C(O)OH, C(O)O-alquila, C(O)O-arila, OC(O)-alquila, OC(O)-arila, C(O)NH₂, C(O)NH-arila, C(O)NHR₇, C(O)NR₇R₈, -(C₁-C₃)alquila-arila, -(C₁-C₃)alquila-heteroarila, -(C₁-C₃)alquila-heterociclila, -(C₁-C₃)alquila-cicloalquila, NR₇R₈, nos quais os ciclos são eventualmente substituídos por um ou vários substituintes do grupo halogênio, (C₁-C₃)alquila, alcóxi, e nos quais R₇ e R₈ são independentemente selecionados no grupo constituído por hidrogênio (C₀-C₃)alquila, fenila, heteroarila, cicloalquila, he-

terociclila, (C_1-C_3) alquila- $N[(C_0-C_3)$ alquila] $_2$. De preferência, quando [(R3 e R4) ou (R3 e R5)] são ligados entre si para formar um ciclo ou grupo $N=CH$ -arila, o termo "substituído" designa um ou vários substituintes do grupo halogênio, (C_1-C_6) alquila, $-(C_0-C_6)$ alquila-alcóxi;

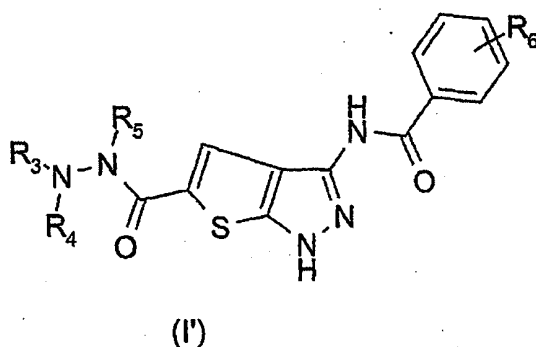
5 $-C_0$: uma ligação co-valente ou-H;

 -por convenção para- (C_1-C_6) alquil-arila; a ligação ao resto da molécula é feita ao nível do grupo alquila. Inversamente, para-aril- (C_1-C_6) -alquila, a ligação é feita ao nível do grupamento arila.

 -Por proteínas JNK são entendidas as proteínas JNK1, 2 e 3.

10 Dentre os valores preferidos de R1, são escolhidos $NHCO(R_2)$; no qual R2 é, de preferência, escolhido dentre arila, heteroarila, e aril- (C_1-C_6) alquila, eventualmente substituído.

 A invenção tem particularmente por objeto os produtos de fórmula (I'):



15 na qual:

 -cada um dos grupamentos R3, R4 e R5 são tais como anteriormente definidos, e

 - R_6 é escolhido dentre o grupo constituído pelo halogênio, (C_1-C_3) alquila- NR_7R_8 , (C_1-C_6) alcóxi, (C_0-C_3) alquila heterociclo, (C_0-C_3) alquila arila, (C_0-C_3) alquila heteroarila, (C_0-C_3) alquila-cicloalquila, nos quais os ciclos são eventualmente substituídos por um ou vários substituintes (C_1-C_3) alquila, halogênio, alcóxi, e nos quais R_7 e R_8 são independentemente selecionados no grupo constituído por-H, (C_0-C_3) alquila, arila, (C_1-C_3) alquila- $N[(C_0-C_3)$ alquila] $_2$.

25 Mais particularmente, o grupamento R_6 está em posição 3 ou 4

sobre a fenila à qual se liga.

Mais particularmente, R₆, de acordo com a invenção, é-(C₀-C₃) alquila-heterociclo, esse heterociclo sendo ele próprio eventualmente substituído por um ou vários substituintes (C₁-C₃) alquila, halogênio, alcóxi.

5 Mais particularmente, R₃ é vantajosamente escolhido dentre arila, heteroarila, (C₁-C₆) alquil-arila ou (C₁-C₆) alquil-heteroarila, eventualmente substituído, de preferência dentre fenila, piridila, indolila, benzimidazolila, pirazolila, e pirrolila, eventualmente substituído.

Mais particularmente R₄ é vantajosamente escolhido dentre H ou
10 alquila, notadamente-(C₁-C₆) alquila. Particularmente R₄ é H, metila ou etila.

Mais particularmente R₅ é vantajosamente escolhido dentre H ou alquila, notadamente-(C₁-C₆) alquila.

Mais particularmente, R₃ e R₄ formam com o nitrogênio ao qual
são ligados, um heterociclo de 5 a 6 cadeias contendo, além disso, se for o
15 caso, um átomo de N, O ou S, eventualmente substituído, particularmente piperidina ou pirrolidina, eventualmente substituído.

Mais geralmente, e no contexto da invenção, um arila preferido é fenila, e um heteroarila preferido é escolhido dentre piridila, indolila, benzimidazolila, pirazolila, tienil e pirrolila, eventualmente substituído.

20 Produtos ilustrativos da invenção, de acordo com seu primeiro aspecto, podem ser escolhidos dentre:

5-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-
25 4-metóxi-benzamida

5-(N'-ciclo-hexil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

N-[5-(N'-benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

30 N-{5-[N'-(2-etil-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

N-{5-[N'-(2-fluoro-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-

- 3-il}-4-metóxi-benzamida
 4-metóxi-N-[5-(N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il}-4-metóxi-benzamida
- 5 il}-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida
 4-Bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida
 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil-benzamida
- 10 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida
 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida
 4-(4-metil-per-hidro-1,4-diazepin-1-il metil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida;
- 15 4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida;
 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida;
- 20 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol]-3-il}-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida;
 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-il metil)-benzamida;
 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 25 4-dietilaminometil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida; trifluoro-acetato;
 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-dietil amino metil)-benzamida;
- 30 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-il metil)-benzamida;
 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c]

- pirazol-3-il}-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamide;
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]
- 5 pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]
- pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamide
- 10 4-azetidin-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamide
- 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamide;
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]
- 15 pirazol-3-il]-4-[(2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil}-benzamide;
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-per-idro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]
- pirazol-3-il]-4-peridro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamide
- 20 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]
- pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamide
- 4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-
- 25 idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamide
- N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]
- pirazol-3-il]-4-[(2-dietil amino-etil amino)-metil]-benzamide
- 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-(N'-metil-N'-fenil-
- idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il] benzamide
- 30 4-[(diisopropilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-
- idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamide; trifluoro acetato
- N-[5-(N'-benzil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4

metóxi-benzamida

4-Metóxi-N-[5-(N'-piridin-2-il-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]

pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida

N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c]

5 pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[5-(N'-Benzil-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-(Piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno[2,3c] pirazol-5 carboxamida

10 N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[5-(N'-Etil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

15 N-[5-(N'-Benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[5-[N'-4-Cloro-fenil)-N'-ciclobutil metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

20 N-[5-[N'-Etil-N'-(4-flúor-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[5-[N'-flúor-fenil)-N'-(2-metóxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

25 N-[5-(N'-Etil-N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[5-(N'-Etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[5-(N'-Etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

30 N-[5-[N'-(4-flúor-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

N-[5-[N'-(3-Bromo-fenil)-N'-etil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c]

pirazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

6-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-(metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il)-nicotinamida

5 N-[5-(Benzilideno-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

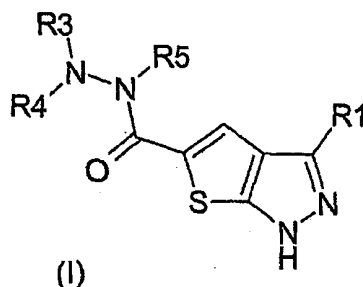
N-[5-[N'-Metil-N'-fenil)-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida

4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-(metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il)-benzamida

10 Os produtos, de acordo com a invenção, podem se apresentar sob a forma não quiral, racêmica, enriquecida com um estereo-isômero ou enriquecida com um enantiômero; e são eventualmente salificados.

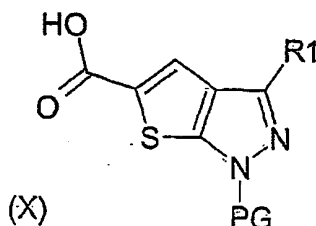
De acordo com um segundo aspecto, a invenção tem por objeto um processo de preparo dos produtos, conforme seu primeiro aspecto.

15 Em particular, a invenção se refere a um processo de preparo de um produto de fórmula geral (I), a seguir:



na qual R1 representa NHCO(R2), e na qual R3, R4 e R5 são tais como definidos anteriormente, esse produto de fórmula geral (I) sendo obtido por:

20 (I) acoplamento entre (i-a) um ácido de fórmula geral (X) a seguir:

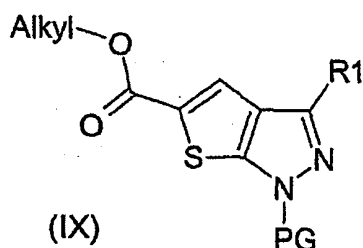


na qual R1 é tal como definido anteriormente, e no qual PG é um grupo protetor da função NH livre intracíclico do núcleo tieno[2,2-c] pirazol, e

(i-b) uma hidrazina (R3) (R4)N-NH (R5), na qual R3, R4 e R5 são tais como definidos anteriormente, em presença de uma gente de acoplamento e em presença de uma base tal como uma amina terciária ou um carbonato de um metal alcalino; depois

5 (II) clivagem de PG.

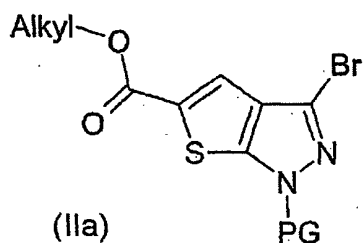
O produto de fórmula geral (I) pode ser obtido por saponificação da função éster do núcleo tiofeno de um produto de fórmula geral (IX):



no qual R₁ é tal como definido anteriormente.

O produto de fórmula geral (IX) pode ser obtido por acoplamento
10 entre:

(I) um produto da seguinte fórmula geral (IIa):

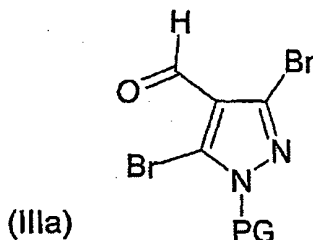


na qual Alquila é tal como definido anteriormente, e na qual PG é um grupo protetor da função NH livre intracíclico do núcleo tieno [2,3-c] pirazol; e

(II) um produto de fórmula geral (R2) CONH₂, em presença:
15 - de um catalisador, tal como o iodeto de cobre (I);
- de uma amina tal como o trans-1,2-diamino ciclo-hexano, o trans-1,2-bis(metilamino) ciclohexano ou, de preferência, o N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano; e
- de uma base tal como o fosfato triptotássico ou o carbonato de
20 cério.

O produto de fórmula geral (IIa) pode ser obtido por reação entre

um mercapto acetato de alquila $\text{alquil-OCO-CH}_2\text{-SH}$, em presença de uma base tal como o carbonato de sódio e um composto (IIIa):



no qual PG é tal como definido anteriormente:

O produto de fórmula geral (IIIa) pode ser obtido por (I) formação do 3,4,5-tribromo-pirazol para a obtenção de 3,5-dibromo-4-formil-pirazol (III), depois (II) proteção da função amina intracíclico de (III) pela introdução do grupo protetor PG.

O grupo protetor PG pode ser introduzido via:

(I) reação com o etilvinil éter em presença de um ácido tal como o ácido clorídrico, para a obtenção de um grupo PG = 1-etóxi-etila, no meio de um solvente inerte, tal como o tolueno, ou:

(II) reação com di-terc-butildicarbonato em presença de uma base tal como a trietilamina, a piridina, ou a N,N-dimetilamino-piridina, para a obtenção de um grupo PG = terc-butiloxycarbonila, no meio de um solvente inerte, tal como o diclorometano.

De acordo com um terceiro aspecto, a invenção se refere a uma composição farmacêutica, compreendendo um produto, de acordo com seu primeiro aspecto, em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

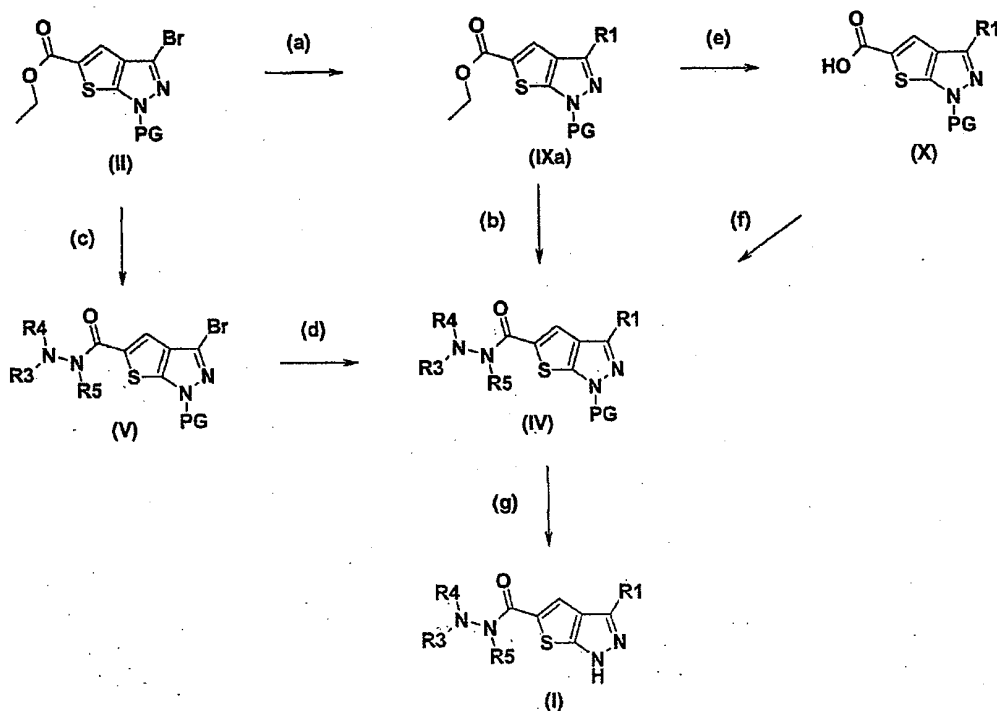
De acordo com um quarto aspecto, a invenção tem por objeto a utilização de um produto, de acordo com seu primeiro aspecto, como inibidor de uma proteína quinase, de preferência escolhida dentre Aurora 1, Aurora 2, CDK1, CDK2, CDK4, FAK, KDR e Tie2. Uma quinase particularmente preferida é Aurora 2.

De acordo com um quinto aspecto, a invenção tem por objeto a utilização de um produto, de acordo com seu primeiro aspecto, para a fabricação de um medicamento útil para tratar um estado patológico, em particu-

lar o câncer.

De acordo com uma variante do quinto aspecto, a invenção tem por objeto a utilização de um produto, de acordo com seu primeiro aspecto, para a fabricação de um medicamento útil para tratar um estado patológico escolhido dentre a psoríase, o glaucoma, as leucemias, as doenças ligadas ao sistema nervoso central, as inflamações, e as doenças ligadas a um disfuncionamento das proteínas JNK.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparadas a partir dos compostos de fórmula geral (II), segundo o esquema de síntese geral a seguir:



As reações (a) e (d) podem ser feitas, quando R¹ representa NHCO (R²), no qual R² tem a mesma significação que anteriormente em presença de uma amida de tipo (R²)CONH₂, de iodeto de cobre (I), de uma amina, tal como o trans-1,2-diamino ciclo-hexano ou, e é um dos aspectos da invenção-, o N,N'-dimetil-1,2-diamino etano, e de uma base tal como o fosfato tripotássico ou o carbonato de césio no meio de um solvente inerte, tal como o dioxano a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, segundo os métodos gerais descritos

por S.L. BUCHWALD et al., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421; J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727.

As reações (b) e (c) podem ser feitas em presença de um derivado de tipo (R3)(R4) NN (R5)H no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de trimetilalumínio no meio de um solvente, tal como o tolueno ou a dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

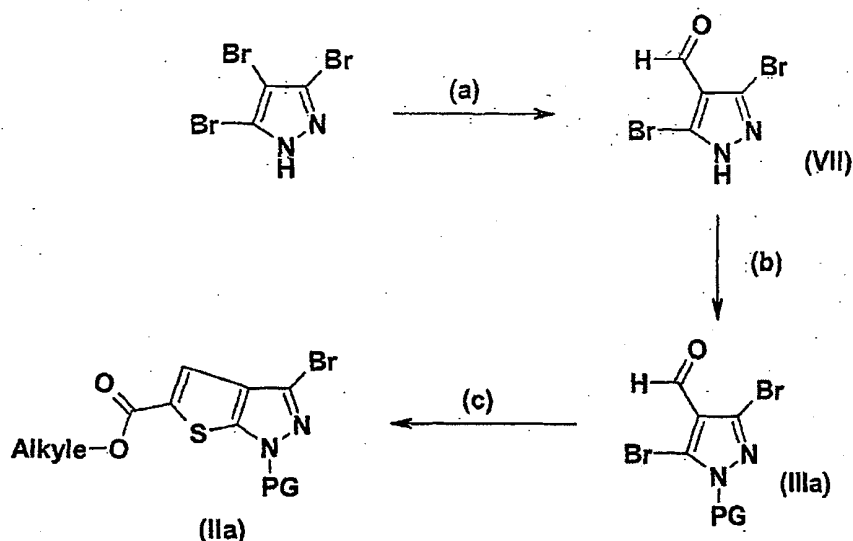
A reação (e) é feita geralmente segundo os métodos habituais que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicações dos métodos descritos por T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2ª ed.), A. Wiley-Interscience Publication (1991), ou por MC Omi e, *Protective Groups in Organica Chemistry*, Plenum Press (1973) ou por Bradford P. Mundy e Michael G. Ellerd, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication (1988). A reação (e) pode ser feita, por exemplo, em meio básico, em presença de hidróxido de potássio ou de hidróxido de sódio, no meio de um solvente inerte, tal como uma mistura de tetrahidrofurano, de água e de um álcool (etanol ou metanol, de preferência) ou de um álcool sozinhos (etanol ou metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência à temperatura de refluxo do meio reacional.

A reação (f) é feita, de preferência, em presença de um derivado de tipo R3R4NNR5H, no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de uma gente de ativação do tipo tetrafluoro borato de O-(1H-benzo triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil urônio (TBTU), por exemplo, em presença de uma base (triethylamina ou diisopropyletil amina, por exemplo), no meio de um solvente inerte (acetonitrila ou dimetilformamida, por exemplo) no meio de um solvente inerte (acetonitrila ou dimetilformamida, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio, ou segundo os métodos bem conhecidos de acoplamento da química peptídica (M.BODANSZKY et coll. *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou da formação de uma amida.

Alternativamente, a reação (f) pode ser feita geralmente segundo os métodos habituais que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicações dos métodos descritos por Bradford P. Mundy et Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988). Por exemplo, a reação (f) pode ser feita sob atmosfera inerte (por exemplo sob nitrogênio ou sob argônio) em presença de cloreto de oxalila, no meio de um solvente inerte, tal como o diclorometano, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência a uma temperatura próxima de 20 °C ou em presença de cloreto de sulfinila, no meio de um solvente inerte tal como o clorofórmio, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência à temperatura de refluxo do meio reacional, seguido de uma reação em presença de um derivado de tipo R3R4NNR5H, no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de uma base, tal como a trietilamina ou a piridina, no meio de um solvente inerte tal como a dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de desproteção (g) pode ser feita (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente, tal como o tetrahidrofurano ou a água, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou ainda segundo os métodos bem-conhecidos de desproteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Os compostos de fórmula geral (IIa) podem ser preparados a partir do 3,4,5-tribromo-pirazol, segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação (a) pode ser feita em presença de um organolítio, tal como o n-butil lítio, em presença de dimetilformamida, no meio de um solvente inerte, tal como o dietil éter ou o tetrahydrofurano a uma temperatura compreendida entre -78 °C e a temperatura ambiente.

5 A reação de proteção (b) pode ser feita em presença de etilviniléter, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como o tolueno a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional ou segundo os métodos bem conhecidos de proteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

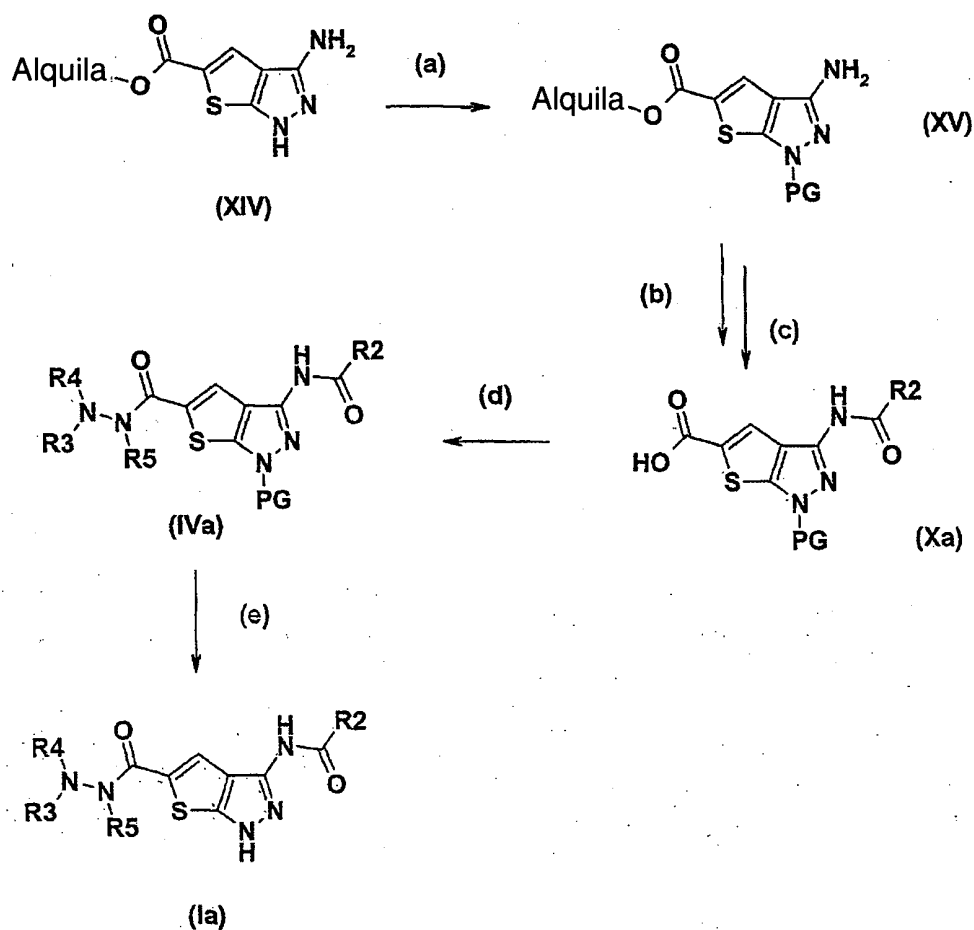
10

A reação (c) pode ser feita em presença de mercapto acetato de etila, em presença de uma base tal como o carbonato de sódio, no meio de um solvente inerte tal como um álcool (etanol de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

15

Alternativamente, quando R1 representa NHCO(R2) no qual R2 tem a mesma significação que anteriormente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XIV), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:

20



A reação de proteção (a) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxycarbonila) com o auxílio de di-terc-butil dicarbonato em presença de uma base, tal como a trietilamina ou a piridina e eventualmente em presença de N,N-dimetilamino-piridina no meio de um solvente inerte (diclorometano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 10 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou bem (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de etil vinil éter, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como o tolueno a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos conhecidos de proteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

A reação (b) pode ser feita:

-com o auxílio de um cloreto de ácido (R2)C(O)Cl no qual R2

tem a mesma significação que anteriormente em presença de uma base como a trietilamina, a piridina, a diisopropiletilamina, o carbonato de potássio ou de sódio, no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, tetrahydrofurano, por exemplo) ou na base orgânica ela mesma a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional (G. DAIDONE et coll, *Heterocycles*, 1996, 43(11), 2385);

-com o auxílio de um anidrido ((R₂)CO)₂O, no qual R₂ tem a mesma significação que anteriormente no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, tetrahydrofurano, diclorometano, por exemplo) ou no anidrido ele próprio a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional (F. ALBERICIO, *Synth. Commun.*, 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, *Tetrahedron*, 1995, 51 (47), 12837);

-com o auxílio de um ácido (R₂)C(O)OH, no qual R₂ tem a mesma significação que anteriormente em presença de uma gente de ativação, tal como o hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) em presença de uma base (piridina, diisopropiletilamina ou trietilamina, por exemplo) no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos bem-conhecidos de acoplamento da química peptídica (M. BODANSZKY et coll, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou da formação de uma maida.

A reação (c) é feita geralmente segundo os métodos habituais que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicações dos métodos descritos por T.W. GREENE et P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (2^a edição), A. Wiley-Interscience Publication (1991), ou por Mc Omie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973) ou por Bradford P. Mundy e Michael G. Ellerd, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, A.Wiley-Interscience Publication (1988). A reação (c) pode ser feita, por exemplo, em meio básico, em presença de hidróxido de potássio ou de hidróxido de sódio, no meio de um solvente inerte tal como uma mistura de tetrahydrofurano, de água e de um álcool (etanol ou metanol,

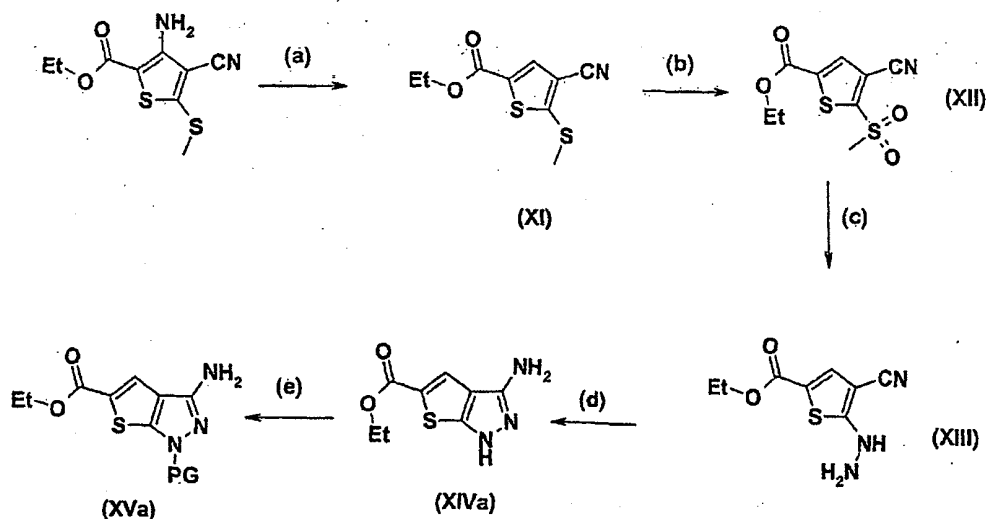
de preferência) ou bem de um álcool sozinho (etanol ou metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência à temperatura de refluxo do meio reacional.

- 5 A reação (d) é feita, de preferência, em presença de um derivado de tipo R3R4NNR5H no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de um agente de ativação do tipo tetra fluoro borato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU), por exemplo, em presença de uma base (triethylamina ou diisopropyletilamina, por exemplo) no
- 10 meio de um solvente inerte (acetonitrila ou dimetilformamida, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio, ou segundo os métodos bem-conhecidos de acoplamento da química peptídica (M.BODANSZKY et coll., Principles of peptide Synthesis Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou da formação de uma amida. Alternati-
- 15 vamente, a reação (d) pode ser feita geralmente segundo os métodos habituais que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicações dos métodos descritos por Bradford P. Mundy e Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication (1988). Por exemplo, a reação (d) pode ser feita sob atmosfera inerte (por
- 20 exemplo sob nitrogênio ou sob argônio) em presença de cloreto de oxalila, no meio de um solvente inerte, tal como diclorometano, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência a uma temperatura próxima de 20 °C ou em presença de cloreto de sulfinila, no meio de um solvente inerte tal como clorofórmio, a uma tem-
- 25 peratura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência à temperatura de refluxo do meio reacional, seguido de uma reação em presença de um derivado de tipo R3R4NNR5H no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de uma base tal como a triethylamina ou a piridina, no meio de um solvente inerte, tal como a
- 30 dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de desproteção (e) pode ser feita (quando PG repre-

senta um grupamento terc-butiloxicarbonila) em presença de iodotrimetilsilano, ou em meio ácido (ácido trifluoroacético, ou ácido clorídrico em um solvente, tal como o diclorometano ou o dioxano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou em meio básico (carbonato de potássio no meio de um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional e eventualmente sob irradiação por microondas) ou em meio neutro em um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) sob irradiação por microondas; ou (quando PG representa um grupamento 1-etoxietila) em presença de um ácido mineral, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente, tal como o tetrahidrofurano ou a água, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou ainda segundos os métodos bem conhecidos de desproteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Os compostos de fórmula geral (XVa) podem ser preparados a partir do 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil tiofeno-2-carboxilato de etila, segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação (a) pode ser feita em presença de nitrito de isopentila e de Cu(II) no meio de um solvente inerte, tal como a dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio

reacional.

A reação de oxidação (b) pode ser feita em presença de ácido 3-cloro-peroxibenzóico, no meio de um solvente inerte, tal como o diclorometano a uma temperatura compreendida entre -20 °C e a temperatura ambiente.

A reação (c) pode ser feita em presença de hidrazina, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool (etanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

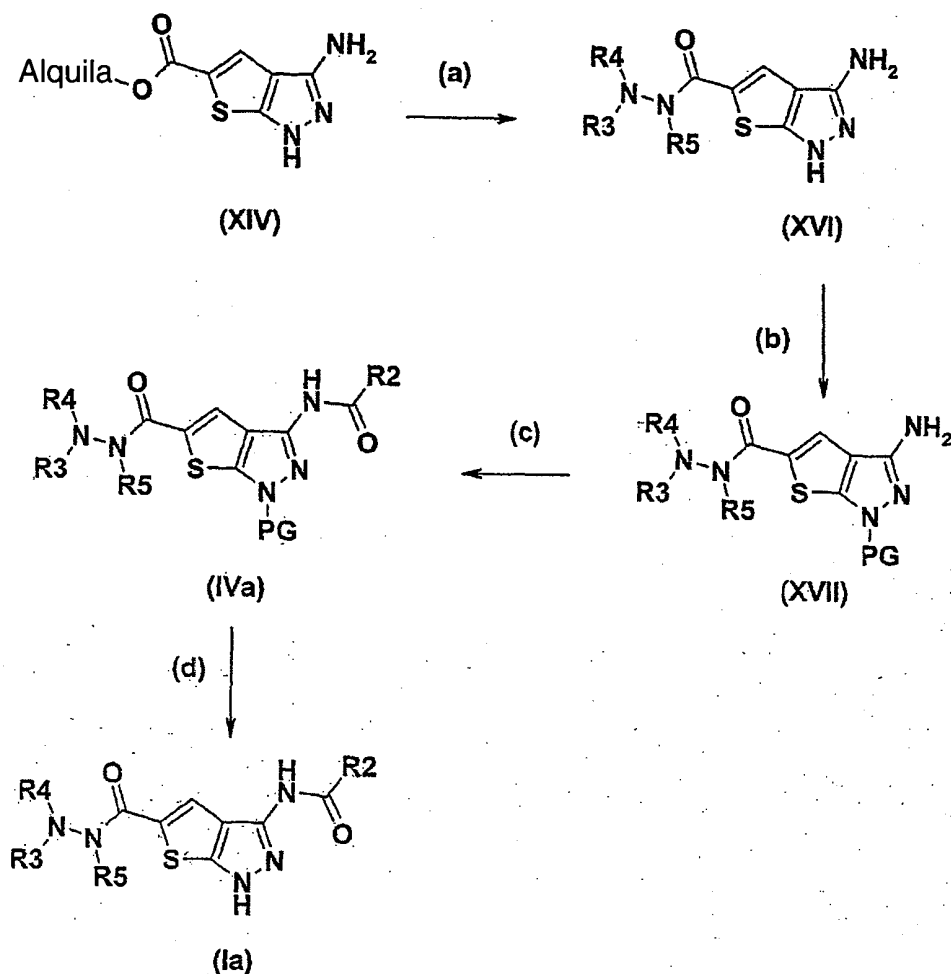
A reação de ciclização (d) pode ser feita em presença de um ácido mineral, tal como o ácido clorídrico concentrado ou o ácido sulfúrico concentrado, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool (etanol de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de proteção (e) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxicarbonila) com o auxílio de di-terc-butildicarbonato em presença de uma base, tal como a trietil amina ou a piridina e eventualmente em presença de N,N-dimetil amino-piridina, no meio de um solvente inerte (diclorometano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre -10 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou bem (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de etil vinil éter, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como o tolueno a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos bem conhecidas de proteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

A síntese do 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila é descrita em *Synthesis* 2003, 735.

Alternativamente, quando R1 representa NHCO(R2) na qual R2 tem a mesma significação que anteriormente, os compostos fórmula (I) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XIV), segundo o

esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação (a) pode ser feita em presença de um derivado de tipo $(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{NN}(\text{R}^5)\text{H}$ nos quais R_3 , R_4 , R_5 têm a mesma significação que anteriormente e de trimetilalumínio no meio de um solvente tal como o tolueno ou a dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de proteção (b) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxicarbonila) com o auxílio de di-terc-butildicarbonato em presença de uma base tal como a trietilamina ou a piridina e eventualmente em presença de N,N-dimetilamino-piridina, no meio de um solvente inerte (diclorometano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre -10°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de etil vinil éter, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido tal como o

ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte tal como o tolueno a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos bem-conhecidos de proteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5 third edition, 1999, Wiley-Interscience).

A reação (c) pode ser feita:

-com o auxílio de um cloreto de ácido $(R_2)C(O)Cl$ no qual R_2 tem a mesma significação que anteriormente em presença de uma base como a trietilamina, a piridina, a diisopropiletilamina, o carbonato de potássio ou de sódio, no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, tetrahydrofurano, por exemplo) ou na base orgânica ela própria a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional (G. DAIDONE et col., *Heterocycles*, 1996, 43(11), 2385);

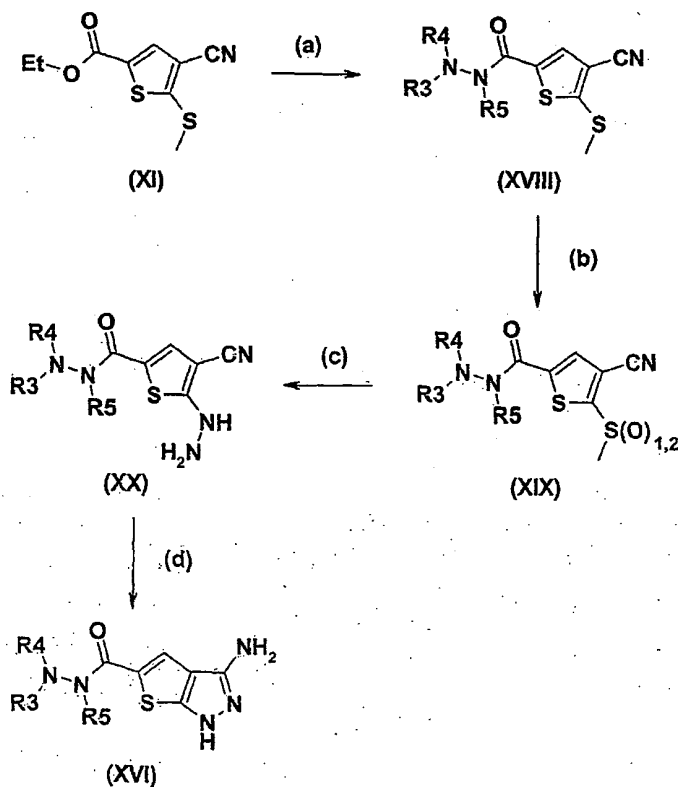
-com o auxílio de um anidrido $((R_2)CO)_2O$, no qual R_2 tem a mesma significação que anteriormente no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, tetrahydrofurano, diclorometano, por exemplo) ou no anidrido ele próprio a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional (F. ALBERICIO, *Synth. Commun.*, 2001, 31(2), 225, G.PROTECTOR, *Tetrahedron*, 1995, 51 (47), 12837);

-com o auxílio de um ácido $(R_2)C(O)OH$ no qual R_2 tem a mesma significação que anteriormente em presença de um agente de ativação, tal como o hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) em presença de uma base (piridina, diisopropiletilamina ou trietilamina, por exemplo) no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos bem-conhecidos de acoplamento da química peptídica (M.BODANSKY et coll., *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou da formação de uma amida.

A reação de desproteção (d) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxycarbonila) em presença de iodotrimetilsilano, ou em meio ácido (ácido trifluoro acético, ou ácido clorídrico em um sol-

5 vente, tal como diclorometano ou o dioxano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou em meio básico (carbonato de potássio no meio de um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre
 10 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional e eventualmente sob irradiação por microondas), ou em meio neutro em um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) sob irradiação por microondas; ou (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de um ácido mine-
 ral, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente, tal como o tetrahi-
 drofurano ou a água, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a tem-
 peratura de ebulição do meio reacional, ou ainda segundo os métodos bem-
 conhecidos de desproteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em Pro-
 tective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

15 Alternativamente, quando R1 representa NHCO(R2), no qual R2 tem a mesma significação que anteriormente, os compostos de fórmula (XVI) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XI), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



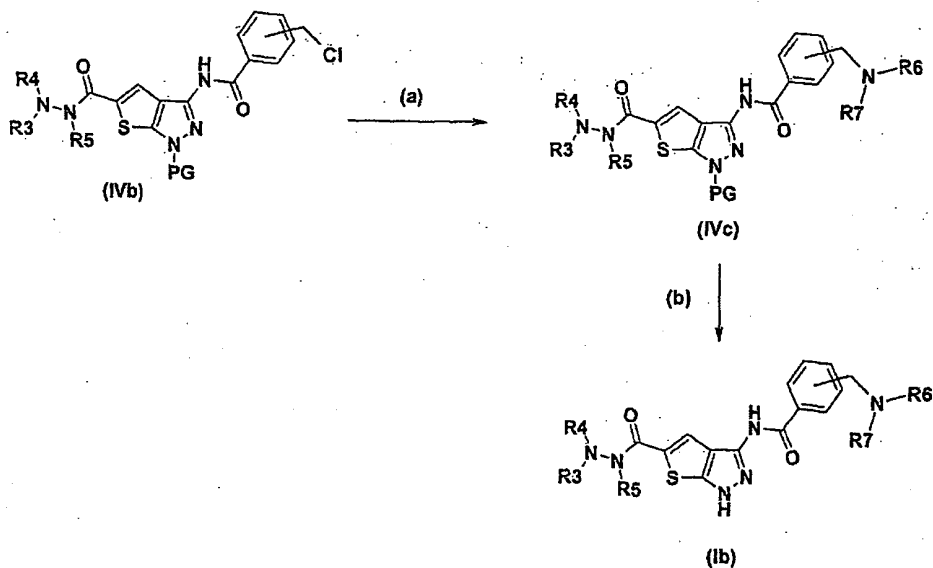
A reação (a) pode ser feita em presença de um derivado de tipo (R3)(R4)NN(R5)H, no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de trimetilalumínio no meio de um solvente, tal como o tolueno ou dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de oxidação (b) pode ser feita em presença de oxona® (peroximonossulfato de potásio) ou de ácido 3-cloro-peroxibenzóico, no meio de um solvente inerte, tal como uma mistura de tetrahidrofurano ou de dimetilformamida e de água no primeiro caso ou o diclorometano no segundo caso, a uma temperatura compreendida entre -20°C e a temperatura ambiente.

A reação (c) pode ser feita em presença de hidrazina, no meio de um solvente inerte tal como um álcool (etanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação (d) de ciclização pode ser feita em presença de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico concentrado ou o ácido sulfúrico concentrado, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool (etanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

Os compostos de fórmula (Ib), nos quais R1 representa NH-CO(R2) no qual R2 representa um grupamento fenila substituído por um grupamento de tipo-CH₂NR₆R₇, R₆ e R₇ sendo independentemente selecionados no grupo constituído por-H, (C₁-C₆)alquila, arila, heteroarila, -(C₁-C₆)alquil-arila, (C₁.C₆) alquil-heteroarila, eventualmente substituídos, ou (R₆ e R₇) sendo ligados entre si para formar um heterociclo mono ou bicíclico, saturado ou insaturado, compreendendo de 2 a 10 cadeias e de 1 a 5 hetero átomos escolhidos dentre N, O, e S, podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (IVb) , segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:

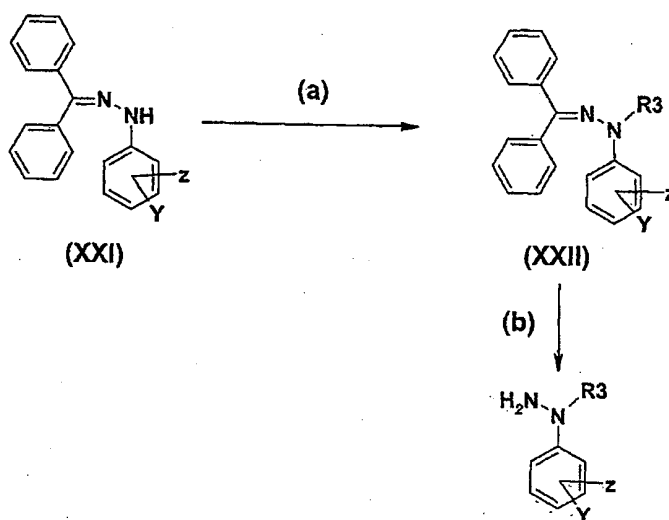


A reação (a) pode ser feita em presença de um amina de tipo HNR₆R₇, em presença de um sal, tal como o iodeto de tetrabutil amônio no meio de um solvente inerte, tal como dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

- 5 A reação de desproteção (b) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxicarbonila) em presença de iodotrimetilsilano, ou em meio ácido (ácido trifluoro acético, ou ácido clorídrico, em um solvente, tal como o diclorometano ou o dioxano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional,
- 10 ou em meio básico (carbonato de potássio no meio de um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional e eventualmente sob irradiação por microondas) ou em meio neutro em um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) sob irradiação por microondas; ou
- 15 (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente, tal como o tetrahidrofurano ou a água, a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou ainda segundo os métodos bem-conhecidos de desproteção da função amina (T.W. GREENE et coll.
- 20 Em Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Os derivados de tipo (R₃)(R₄)NN(R₅)H nos quais R₃ representa

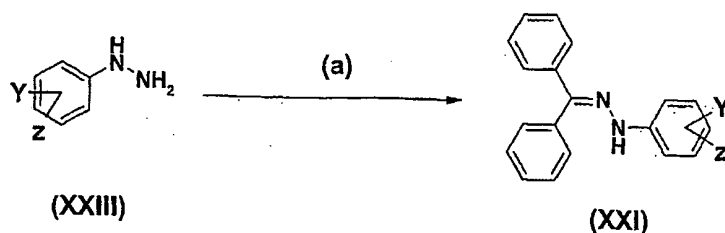
um grupamento Arila e mais particularmente um grupamento fenila substituído, R4 representa um grupamento alquila, R5 representa um átomo de hidrogênio, podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XXI), segundo um esquema de síntese geral apresentado a seguir:



5 A reação (a) pode ser feita em presença de uma base tal como um organo litiano, em presença de um halogeneto de alquila, no meio de um solvente inerte, tal como o tetrahydrofurano, a uma temperatura compreendida entre -80 °C-25 °C.

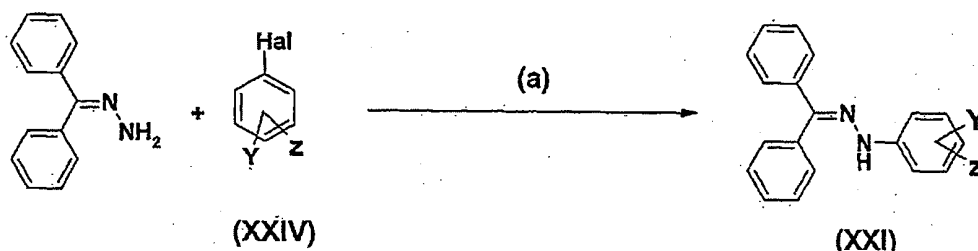
10 A reação de clivagem (b) pode ser feita em presença de um ácido mineral, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como o tetrahydrofurano, a uma temperatura compreendida entre 25 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

Os compostos de fórmula geral (XXI), nos quais Y e Z representam independentemente e mais particularmente um átomo de hidrogênio, ou
15 um grupamento halogênio ou alquila, podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XXIII), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação (a) pode ser feita em presença de benzofeno, em presença de um ácido mineral, tal como o ácido sulfúrico ou o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool, o etanol, de preferência a uma temperatura compreendida entre 25 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

Alternativamente, os compostos de fórmula geral (XXI), nos quais Y e Z representam independentemente e mais particularmente um átomo de hidrogênio, ou um grupamento halogênio ou alquila, podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XXIV), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação (a) pode ser feita em presença de benzidrilideno-hidrazina, de um composto de fórmula geral (XXIV) no qual Y e Z representam independentemente e mais particularmente um átomo de hidrogênio, ou um grupamento halogênio ou alquila e no qual Hal representa mais particularmente um átomo de bromo ou de cloro, de um derivado de paládio (II), tal como o diacetato de paládio (II), de um ligante fosfina, de uma base tal como a soda, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool (álcool terciário, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20 °C e a temperatura de ebulição do meio reacional, segundo os métodos gerais descritos por J.-M. CAMPAGNE et al., Tetrahedron, 2002, 58, 2041.

Naturalmente que, para o técnico, para a aplicação dos processos, de acordo com a invenção, descritos anteriormente, pode ser necessário introduzir grupamentos protetores das funções amina e carboxila, a fim de evitar reações secundárias. Esses grupos são aqueles que permitem ser eliminados, sem tocar no resto da molécula. Como exemplos de grupos protetores da função amina, pode-se citar o 1-etóxi-etila que pode ser eliminado em presença de um ácido mineral, tal como o ácido clorídrico (no meio de

um solvente, tal como o tetrahidrofurano ou a água, por exemplo), o carbamato de terc-butila que pode ser eliminado por meio de iodo trimetil silano ou em meio ácido (ácido trifluoro acético, ou ácido clorídrico em um solvente tal como o diclorometano ou o dioxano por exemplo), o carbamato de benzila que pode ser eliminado em presença de hidrogênio ou em presença de uma mistura de um tiol (benzeno tiol, por exemplo) e de um ácido de Lewis (eterato de trifluoro de boro, por exemplo), a acetila que pode ser eliminado em meio ácido (ácido clorídrico, por exemplo), o 2-trimetilsilanil-etoximetila que pode ser eliminado em presença de fluoreto de tetra butil amônio ou em meio ácido, por exemplo (ácido clorídrico, por exemplo). Como grupos protetores da função carboxila, podem ser citados os ésteres (metoxi metil éster, benzil éster, metil éster, por exemplo) que podem ser eliminados pelos métodos descritos por T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Os compostos de fórmula (I) são isolados e podem ser purificados pelos métodos conhecidos habituais, por exemplo por cristalização, cromatografia ou extração.

Os enantiômeros, diastereoisômeros dos compostos de fórmula (I) fazem também parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) que comportam um resto básico podem ser eventualmente transformados em sais de adição com um sal mineral ou orgânico por ação desse ácido no meio de um solvente orgânico, tal como um álcool, uma cetona, um éter ou um solvente clorado.

Os compostos de fórmula (I) que comportam um resto ácido podem ser eventualmente transformados em sais metálicos ou em sais de adição com bases nitrogenadas, segundo os métodos conhecidos em si. Esses sais podem ser obtidos por ação de uma base metálica (alcalina ou alcalino terrosa, por exemplo), do amoníaco, de uma amina ou de um sal de amina sobre um composto de fórmula (I), em um solvente. O sal formado é separado pelos métodos habituais.

Esses sais fazem também parte da invenção.

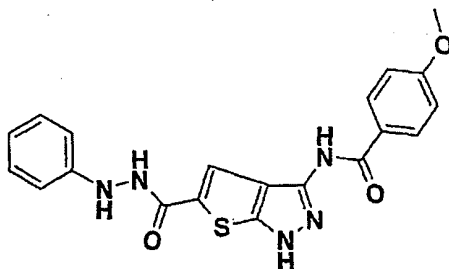
Quando um produto, de acordo com a invenção, apresenta pelo

menos uma função básica livre, sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por reação entre esse produto e um ácido mineral ou orgânico. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os cloretos, nitratos, sulfatos, hidrogeno-sulfatos, piro-sulfatos, bi-sulfatos, sulfitos, bi-sulfitos, fosfatos, mono-hidrogeno fosfatos, di-hidrogeno fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, acetatos, propionatos, acrilatos, 4-hidroxi butiratos, caprilatos, caproatos, decanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, pimelatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, lactatos, fenil acetatos, mandelatos, sebaçatos, suberatos, benzoatos, ftalatos, metano-sulfonatos, propano-sulfonatos, xileno-sulfonatos, salicilatos, cinamatos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos, galacturonatos.

Quando um produto, de acordo com a invenção, apresenta pelo menos uma função ácido livre, sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por reação entre esse produto e uma base mineral ou orgânica. Bases farmaceuticamente aceitáveis incluem hidróxidos de cátions de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como Li, Na, K, Mg, Ca, compostos aminados básicos, tais como amoníaco, arginina, lisina, histidina, piperidina, morfolina, piperazina, trietil amina.

A invenção é também descrita pelos seguintes exemplos, dados a título de ilustração da invenção.

Exemplo 1: Preparo do 5-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

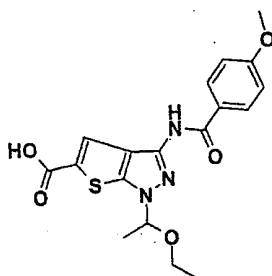


Em um balão de 20 ml sob argônio são introduzidos sucessivamente o ácido 1-(1-Etoxi-etil)-3-(4-metoxi-benzoil amino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxílico (0,3 g, 0,77 mmol), o tetra fluoro borato de O-(1H-benzo triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra metil urônio (TBTU) (0,247 g, 0,77 mmol, 1 eq.), dimetilformamida (3,85 ml) e a fenil-hidrazina (0,151 ml, 1,54 mmol, 2 eq.) .

À mistura reacional é acrescentada a trietil amina (0,322 ml, 2,31 mmol, 3 eq.). A mistura é agitada a uma temperatura próxima de 60 °C, durante 15 horas. O solvente é em seguida evaporado sob vácuo e o óleo residual é diluído com 15 ml de acetato de etila e 10 ml de água. A fase aquosa é isolada, depois acidificada com pH 4-5 antes de ser extraída com o acetato de etila (3 x 15 ml). As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas a seco sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por flash-cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador, uma mistura 1:1 acetato de etila/ heptano. O produto obtido sob a forma de óleo (0,310 g, 84 %, $R_f = 0,47$ (1:9 MeOH / diclorometano) é colocado sem outra purificação em 5 ml de tetrahydrofurano e 2,5 ml de ácido clorídrico 2,5 N. A mistura reacional é então aquecida a uma temperatura próxima de 50 °C, durante 2 horas, depois é resfriada à temperatura ambiente. À mistura são acrescentados 15 ml de água. Um precipitado se forma. O tetrahydrofurano é evaporado e fase aquosa é neutralizada com NaOH 5N. O precipitado formado é filtrado, depois lavado com água. O sólido bege é secado em uma estufa a uma temperatura próxima de 60 °C sob vácuo. O sólido seco é em seguida dissolvido na acetona e precipitado com o heptano. O 5-(N'-fenilhidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida assim obtido (86 mg, 33 %) possui uma pureza de 95 %. Rendimento global = 28 %.

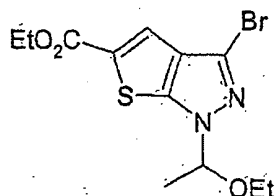
RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 6,72 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,76 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,05 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,15 (t large, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,85 (s large, 1H) ; 8,09 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,19 (s large, 1H) ; 10,45 (m large, 1H) ; 11,0 (m large, 1H) ; 12,9 (m large, 1H) . LC/MS: $m = 407$, ES $m/z = 408$ MH^+

Ácido 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoil amino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxílico:



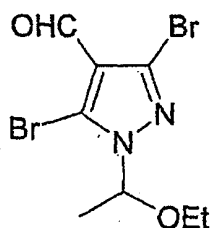
Em um balão de 500 mL sob argônio são introduzidos 3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila (10 g, 28 mmol), 4-metóxi-benzamida (7,39 g, 48 mmol, 1,7 eq), iodeto de cobre (I) (0,548 g, 2,88 mmol, 0,1 eq), fosfato tripotássico (18,34 g, 86 mmol, 3 eq) previamente pulverizado, e 180 ml de dioxano anidro previamente desgaseificado no argônio. A essa suspensão são acrescentados na seringa 0,306 ml (2,88 mmol, 0,1 equivalente de N,N-dimetil etileno diamina. A mistura reacional é então aquecida a uma temperatura próxima de 110 °C para um período de 24 horas. Então, o dioxano é evaporado sob vácuo e o resíduo é diluído com acetato de etila (300 ml) e 150 ml de água. A fase orgânica é lavada 1 vez com 100 ml de água, depois ela é secada sobre sulfato de magnésio e concentrada a seco sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador, uma mistura acetato de etila / heptano (1:1). O óleo amarelo obtido após purificação corresponde ao 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoil amino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila (7,41 g, 64 %). As fases aquosas reunidas são acidificadas com o ácido clorídrico 5N até um pH = 5-6. Um forte precipitado aparece, este é extraído com (2 x 100 ml) de acetato de etila. A fase orgânica é, por sua vez, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada a seco sob pressão reduzida. O sólido branco obtido após evaporação é triturado em uma mistura heptano / éter dietílico (1:1). Obtém-se, após filtragem, o ácido 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoil amino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxílico sob a forma de um sólido branco (1,27 g, 11 %). O 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoil amino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila é submetido a uma saponificação, utilizando-se 50 ml de tetrahidrofurano e 20 ml de hidróxido de sódio 5N a uma temperatura próxima de 50 °C, durante 5 horas. O tetrahidrofurano é, então, evaporado, a fase aquosa é diluída com 150 ml de água e o pH é ajustado em 3-4 com o ácido clorídrico 5N. O precipitado branco obtido é filtrado e lavado com água, depois secado sob vácuo a uma temperatura próxima de 60 °C. São obtidos assim 7,04 g de ácido 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoil amino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxílico, seja 98 % que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3c] pirazol-5-carboxilato de etila:



Em 50 ml de etanol sob atmosfera de argônio a uma temperatura próxima de 20 °C, são introduzidos sob agitação 1,19 g (3,81 mmol) de 3,5-dibromo-1-(1-étoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxaldeído, depois são acrescentados 0,4 g (3,81 mmol) de carbonato de sódio e 0,42 ml (3,81 mmol) de 2-mercapto acetato de etila. A mistura reacional é em seguida levada ao refluxo durante 2 horas, depois é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado em 60 ml de água e 60 ml de diclorometano e decantada. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). São obtidos assim 1,17 g de 3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3c] pirazol-5-carboxilato de etila sob a forma de um óleo amarelo claro que se cristaliza, dando cristais cremes que se fundem a 69 °C.

3,5-Dibromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxiadeído

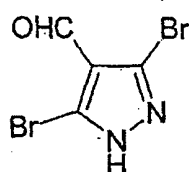


Em 30 mL de tolueno a uma temperatura próxima de 20 °C, é introduzido sob agitação 1 g (3,94 mmol) de 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxaldeído, 1,5 ml (16 mmol) de etil vinil éter de 3 gotas de ácido clorídrico concentrado 12N. A mistura reacional é agitada durante 15 horas a uma temperatura próxima de 20 °C, depois são derramados 1,5 ml (16 mmol) de etil vinil éter e a agitação é prosseguida durante 15 horas a uma temperatura próxima de 20 °C. A mistura reacional é em seguida diluída por 20 ml de tolueno e lavada por 2 vezes com 30 ml de uma solução saturada de hidróge-

no carbonato de sódio. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,19 g de 3,5-Dibromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxaldeídos de um óleo amarelo. Espectro

R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ em ppm) : 1,10 (t, $J = 7,5$ Hz : 3H) ; 1,64 (d, $J = 6,5$ Hz : 3H) ; 3,31 (mt : 1H) ; 3,51 (mt : 1H) ; 5,88 (q, $J = 6,5$ Hz : 1H) ; 9,73 (s : 1H).

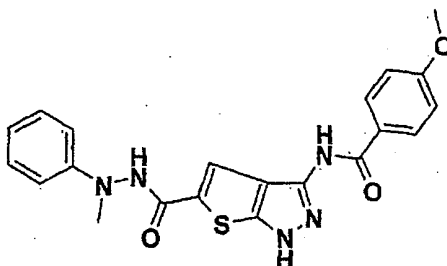
5 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxaldeído



Em 1500 mL de éter dietílico a uma temperatura próxima de 20 °C e sob atmosfera de argônio, são acrescentados sob agitação 81,7 g (0,268 mol) e 3,4,5-tribromo pirazol. A mistura é resfriada a uma temperatura próxima de 78 °C, depois são derramados gota a gota 335 ml (0,536 mol) de uma solução de n-butil lítio 1,6 M no hexano em 3h15. A mistura reacional é agitada durante 1 hora e 30 minutos a uma temperatura próxima de -75 °C, depois são derramados gota a gota 100 ml (1,34 mol) de dimetilformamida, mantendo-se a temperatura inferior a -70 °C. Deixa-se ainda agitar durante 2 horas a uma temperatura próxima de -75 °C, depois durante 15 horas a uma temperatura próxima de 20 °C. O meio reacional é em seguida resfriado em um banho gelo-água e derramam-se 1000 ml de água. Após decantação, a fase aquosa é extraída por 500 ml de éter dietílico e por 3 vezes 500 ml de acetato de etila. A fase aquosa é em seguida acidificada por uma solução de ácido cítrico com pH = 3 (observa-se a formação de um precipitado) e extraída por 2 vezes 1000 ml de éter dietílico. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o sólido amarelo obtido é retomado por 300 ml de água e agitado durante 2 horas a uma temperatura próxima de 20 °C. A mistura é em seguida filtrada e o sólido é lavado por 2 vezes 50 ml de água, secado sob cesto ventilado, depois secada sob pressão reduzida (2,7 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim 51,3 g de 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-

carboxaldeído sob a forma de um pó amarelo que se funde a 173 °C.

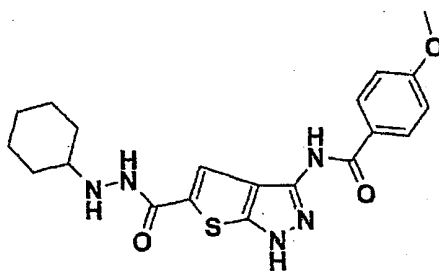
Exemplo 2: Preparo do 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida



O 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida é preparado de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 36 %;

RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 3,17 (s, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 6,77 (t large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,82 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,07 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,22 (t large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,07 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,17 (s large, 1H) ; 10,75 (m large, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m étalé, 1H) . LC/MS $m = 421$, IE $m/z = 421\text{M}^+$, $m/z = 300(\text{M} - \text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2)^+$, $m/z = 135\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$

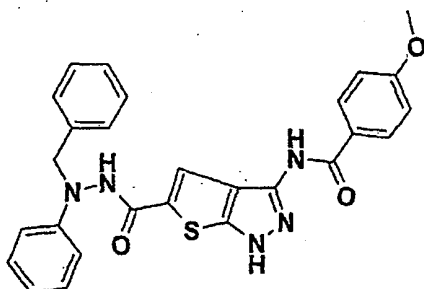
Exemplo 3: Preparo do 5-(N'-ciclo-hexil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida.



É preparado de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 11 %.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 1,01 à 1,26 (m, 5H) ; 1,55 (m, 1H) ; de 1,63 à 1,90 (m, 4H) ; 2,73 (m, 1H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,84 (m, 1H) ; 7,06 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,02 (s large, 1H) ; 8,07 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 10,05 (s large, 1H) ; 10,9 (s large, 1H) ; 12,85 (s large, 1H) . LC/MS : $m = 413$; ES $m/z = 414 \text{MH}^+$

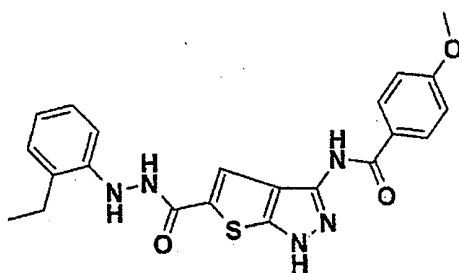
hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida



O N-[5-(N'-benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida é preparado de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 7 %. SM: ES m/z = 498

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 4,75 (s large, 2H) ; 6,75 (t large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,92 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,07 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,15 à 7,28 (m, 3H) ; 7,34 (t large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,49 (d large, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,07 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,17 (s large, 1H) ; 10,85 (s large, 1H) ; 11,05 (m étalé, 1H) ; de 12,75 à 13,1 (m très étalé, 1H). LC/MS : m = 497 ; ES m/z = 498 MH^+

5 Exemplo 5: Preparo do N-{5-[N'-(2-etil-fenil-hidrazino-carbonil)]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida



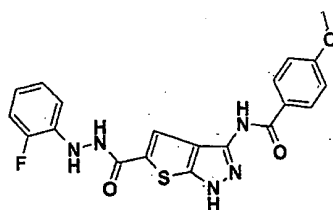
O N-{5-[N'-(2-etil-fenil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida é preparado de acordo com o exemplo 1.

Rdt = 60%. SM: ES

m/z=436 MH^+ . RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H) ; 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; de 6,68 à 6,77 (m, 2H) ; de 6,98 à 7,11 (m, 4H) ; 7,26 (s large, 1H) ; 8,08 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,19 (s large, 1H) ; 10,5 (m étalé, 1H) ; de 10,7 à 11,3 (m très étalé, 1H) ; de 12,5 à 13,2 (m très étalé, 1H). LC/MS : m = 435, ES m/z = 436 MH^+

Exemplo 6: Preparo do N-{5-[N'-(2-fluoro-fenil-hidrazinocarbonil)]-

1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

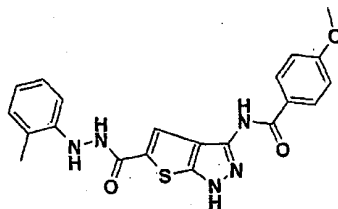


O N-[5-[N'-(2-fluoro-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida é preparado de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 65 %.

RMN ^1H

(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 6,73 (m, 1H) ; 6,82 (t large, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; de 6,96 à 7,13 (m, 4H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 8,09 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,21 (s large, 1H) ; 10,5 (s large, 1H) ; 11,0 (s large, 1H) ; 12,9 (s large, 1H). LC/MS : $m = 425$, IC $m/z = 426 \text{ MH}^+$

- 5 Exemplo 7: preparo do 4-metóxi-N-[5-(N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3c] pirazol-3-il]-benzamida

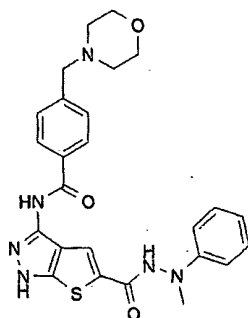


O 4-metóxi-N-[5-(N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3c] pirazol-3-il]-benzamida é preparado segundo o exemplo 1. Rendimento = 70 %. RMN.

RMN ^1H (400 MHz,

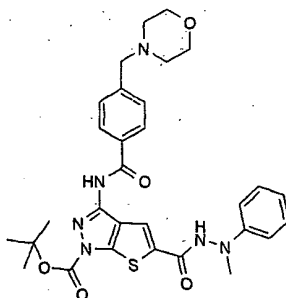
$(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 2,19 (s, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; de 6,63 à 6,74 (m, 2H) ; 7,02 (m large, 2H) ; 7,08 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,25 (s large, 1H) ; 8,08 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,19 (s large, 1H) ; 10,5 (m étalé, 1H) ; de 10,7 à 11,5 (m très étalé, 1H) ; de 12,3 à 13,3 (m très étalé, 1H). LC/MS : $m = 421$, ES $m/z = 422 \text{ MH}^+$

- 10 Exemplo 8: Preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il metil-benzamida



- A uma solução de 0,09 g (154 μ mol) de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(4-morfolin-4-il metil-benzoil amino)-tieno [2,3-c] pirazol-1 carboxilato de terc-butila em 5 ml de metanol em um tubo para forno de microondas, são acrescentados 21 mg (154 μ mol) de carbonato de potássio.
- 5 O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 180 °C, durante 3 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (0,6 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / metanol (9/1 em volumes, depois 98/2 e enfim 97/3) a uma vazão de 10 ml /
- 10 min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (1,0 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é retomado em 10 ml de éter diisopropílico, triturado, depois reconcentrado a seco. O sólido obtido é secado na estufa sob vácuo (0,01 kPa) a uma temperatura próxima de 60 °C. São obtidos assim 40 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il metil-benzamida sob a forma de um sólido branco partido que se funde a 242 °C. SM-EI: 490 (+) = M(+).

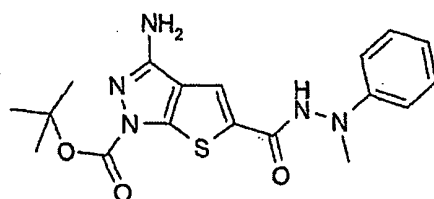
- 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil amino)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:
- 20



A uma solução de 0,27 g (0,70 mmol) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 20 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 193 mg (1,39 mmol) de carbonato de potássio, seguidos de 240 mg (0,87 mmol) de cloreto de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoíla; cloridrato. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 2 horas, depois ao refluxo durante 4 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25 °C, depois tratada com 40 ml de água gelada. A mistura é extraída sucessivamente com 60 ml, depois 2 vezes 40 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas 2 vezes com 40 ml de salmoura saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm) purificando-se sucessivamente com diclorometano puro, depois por misturas diclorometano/ metanol (99/1 em volumes, depois 98,5 / 1,5, 98/2 e enfim 97/3) a uma vazão de 10 ml/min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (0,6 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. São obtidos assim 0,1 g de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il metil-benzamida sob a forma de um sólido branco partido que se funde a 190 °C.

O cloreto de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoíla; cloridrato pode ser preparado de acordo com as patentes US 4.623.486 A (1986) e WO 9008128 A1.

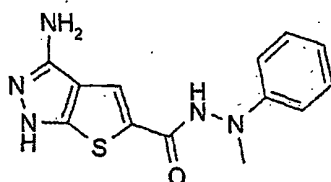
3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:



A uma suspensão de 1,19 g (4,14 mmol) de N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carbo-hidrazida em 35 ml de diclorometano

sob argônio, são acrescentados 0,58 ml (4,14 mmol) de trietil amina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 15 minutos, depois 61 mg (0,50 mmol) de 4-dimetil amino-piridina são acrescentados. A mistura reacional é em seguida resfriado a uma temperatura próxima de 0 °C, e uma solução de 0,90 g (4,14 mmol) de di-terc-butil-carbonato em 15 ml de diclorometano é acrescentada gota a gota. A mistura reacional é em seguida agitada a uma temperatura próxima de 0 °C durante uma hora, depois a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 3 horas. Então, é tratada com 50 ml de água, agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, depois decantada. A fase aquosa é extraída duas vezes com 30 ml de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com água até pH neutro (2 vezes 50 ml), secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 70 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / metanol (98/2 em volumes), a uma vazão de 20 ml/min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. São obtidos 0,38 g de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tienol [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um sólido bege que se funde a 195°C.

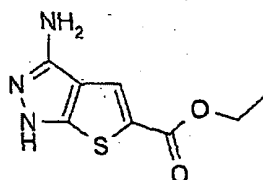
N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carbohidrazida



A uma solução de 3,9 ml (32,0 mmol) de 1-metil-1-fenil-hidrazina em 180 ml de tolueno a uma temperatura próxima de 25 °C e sob argônio, são acrescentados gota a gota 17,3 ml (34,5 mmol) de solução de trimetil alumínio 2M no tolueno, mantendo-se a temperatura inferior ou igual a 25 °C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, du-

rante 1 hora, depois 2,7 g (11,8 mmol) de 3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carboxilato de etila são acrescentados por espatuladas. A mistura reacional é aquecida ao refluxo durante 16 horas, depois é resfriada a uma temperatura próxima de 25 °C e tratada com 200 ml de uma solução de ácido cítrico a 10 %. A mistura é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 30 minutos, depois 200 ml de acetato de etila são acrescentados e a mistura reacional é decantada. A fase aquosa é extraída duas vezes com 150 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados com água até um pH próximo de 6, secados sobre sulfato de magnésio, filtrados, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 200 g (0,020-0,040 mm) previamente neutralizada por purificação de uma mistura de diclorometano e de trietil amina (e volume morto), seguida por purificação com diclorometano puro (4 volumes mortos). Os produtos são purificados sucessivamente com misturas diclorometano / metanol (95/5, depois 90/10 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é retomado em 40 ml de éter diisopropílico, triturado, depois filtrado sobre vidro calcinado. O sólido obtido é secado sob vácuo. São obtidos assim 1,5 g de N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carbo-hidrazida sob a forma de um pó bege que se funde a 186 °C.

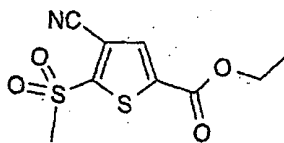
3-amino-1H-tieno [2,3c]-pirazol)-5-carboxilato de etila:



Uma suspensão de 16,4 g (0,063 mol) de 4-ciano-5-metil sulfo-
nil-tiofeno-2-carboxilato de etila em 160 ml de etanol absoluto é aquecida ao refluxo até a dissolução, depois uma solução de 6,2 ml (0,126 mol) de hidrato de hidrazina em 40 ml de etanol absoluto são acrescentados gota a gota. A mistura reacional é agitada ao refluxo durante 2 horas, depois 4,6 ml (0,094 mol) de hidrato de hidrazina são acrescentados gota a gota e a agita-

ção ao refluxo é prosseguida durante duas horas. Após resfriamento a uma temperatura próxima de 25 °C, a mistura é concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é retomado em 200 ml de etanol e uma solução de 13,2 ml (0,158 mol) de ácido clorídrico 12 N é adicionada sob agitação a uma temperatura próxima de 25 °C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 4 horas, depois é derramada lentamente em 500 ml de uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio previamente resfriada a 10 °C. Após agitação durante 30 minutos, a mistura é extraída 3 vezes com 600 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados 2 vezes com 300 ml de salmoura saturada, secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 500 g (0,020-0,045 mm), purificando-se com o acetato de etila puro. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim 3,4 g de 3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carboxilato de etila sob a forma de um pó marrom que é diretamente utilizado na etapa seguinte. SM.El: 211 (+) = M(+).

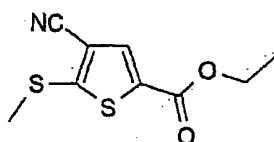
4-ciano-5-metil sulfonil-tiofeno-2-carboxilato de etila:



A uma solução de 42,5 g (0,187 mol) de 4-ciano-5-metil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila em 500 ml de diclorometano mantida a uma temperatura próxima de -5 °C, é acrescentada gota a gota em 2 horas uma solução de 92,3 g (0,374 mol) de ácido 3-cloro-peroxibenzóico em 1 l de diclorometano, mantendo-se uma temperatura próxima de -5 °C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de -5 °C, durante 1 hora, depois é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 18 horas. Em seguida, é resfriada em um banho de gelo e tratada com 750 ml de uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e 250 ml de diclorometano.

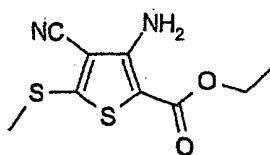
Após 30 minutos de agitação, a mistura é filtrada sobre vidro calcinado e o sólido é lavado 2 vezes com 100 ml de diclorometano. Após decantação do filtrado, a fase aquosa é extraída com 500 ml de diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados 2 vezes com 1 L de salmoura saturada, secados sobre sulfato de sódio, filtrados depois concentrados a seco sob vácuo (1,5 kPa) a uma temperatura próxima de 45 °C. O resíduo é recristalizado em 200 ml de etanol. O precipitado é filtrado sobre vidro calcinado, lavado com 100 ml de etanol, secado, depois secado em um secador sob vácuo (2kPa). São obtidos assim 37 g de 4-ciano-5-metil sulfonil-tiofeno-2-carboxilato de etila sob a forma de um pó cristalino amarelo-pálido que se funde a 110 °C.

4-ciano-5-metil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila



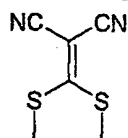
Uma solução de 50 g (0,21 mol de 3-amino-4-ciano-5-etil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila em 500 ml de dimetilformamida sob atmosfera de argônio é aquecida a uma temperatura próxima de 60 °C, depois se introduz sob agitação uma so uma so de 71, 1 ml (0,45 mol) de isopentil nitrila em 100 ml de dimetilformamida, mantendo-se a temperatura entre 65 e 70 °C. A mistura reacional é em seguida agitada a uma temperatura próxima de 60 °C, durante 2 horas e 30 minutos, depois é resfriado a uma temperatura próxima de 25 °C, e agitada durante 1 hora. A mistura é em seguida tratada com 1 l de água gelada, depois é agitada a uma te próxima de 0 °C durante 1 hora. O precipitado obtido é filtrado, depois lavado sucessivamente 3 vezes com 200 ml de água e 3 vezes com 200 ml de éter de petróleo. São obtidos assim, após secagem sob pressão reduzida, 40,5 g (86 %) de 4-ciano-5-metil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila sob a forma de um pó cristalino amarelo que se funde a 100 °C. SM-Cl (NH₃): 245 (+) = (M+NH₄) (+).

3-amino-4-ciano-5-metil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila



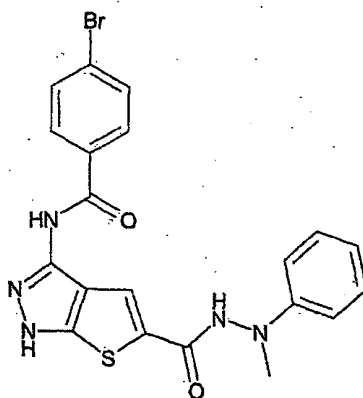
O 3-amino-4-ciano-5-metil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila pode ser preparado por adaptação do método descrito em Synthesis 2003, 735 a partir de 89,5 g de 2-[bis-(metil sulfanil) metileno] malonitrila e substituindo-se o carbonato de potássio pela trietil amina. São obtidos, após secagem, 120,5 g (95 %) de 3-amino-4-ciano-5-metil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila bruto sob a forma de um pó rosa que se funde a 149 °C.

2-[bis-(metil sulfanil) metileno] malononitrila:



A 2-[bis-(metil sulfanil) metileno] malononitrila pode ser preparada segundo J. Med. Chem. 2003, 46, 1229 ou segundo Synth. Commun. 2003, 33, 3989.

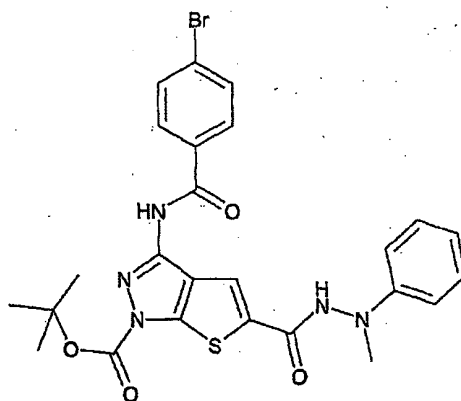
Exemplo 9: preparo de 4-Bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida



A uma solução de 0,04 g (70 µmol) de 3-(4-Bromo-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 3 ml de metanol em um tubo para forno de microondas são acrescentados 14,5 mg (105 µmol) de carbonato de potássio. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 180 °C, durante 3 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35 °C. O resíduo é reto-

mado no diclorometano, depois em uma mistura de 1 ml de metanol, 4 ml de água e 10 ml de acetato de etila. Após decantação, a fase orgânica é lavada 2 vezes com 3 ml de água, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35 °C. O resíduo é retomado no éter diiso propílico, filtrado sobre vidro calcinado, secado, depois secado em uma estufa sob vácuo (0,01 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 15 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / metanol (99/1 em volumes, depois 98/2 e enfim 97/3) a uma vazão de 20 ml/min. As frações contendo produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35 °C. São obtidos assim 18 mg de 4-Bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um sólido amarelo-pálido que se funde a 172 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 468 (-)/... = (M-H) (-) / ...; 470(+)/... = (M+H)(+)/... (1 Br presente).

3-(4-Bromo-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:

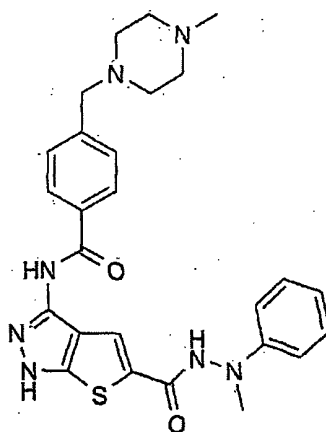


A uma solução de 0,27 g (0,70 mmol) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 20 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 169 mg (1,22 mmol) de carbonato de potássio, seguidos de 191 mg (0,87 mmol) de cloreto de 4-bromo-benzoíla. A mistura reacional é agitada ao refluxo durante 2 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25 °C, depois tratada com 40 ml de água gelada. A mistura é extraída sucessi-

vamente com 60 ml, depois duas vezes 40 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas duas vezes com 40 ml de salmoura saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm), purificando sucessivamente com misturas diclorometano / metanol (9/1 em volumes, depois 98/2) a uma vazão de 13 ml/min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35 °C. São obtidos assim 0,04 g de 3-(4-Bromo-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil] tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um sólido branco que se funde a 192 °C.

O 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil] tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila é descrito no exemplo 8.

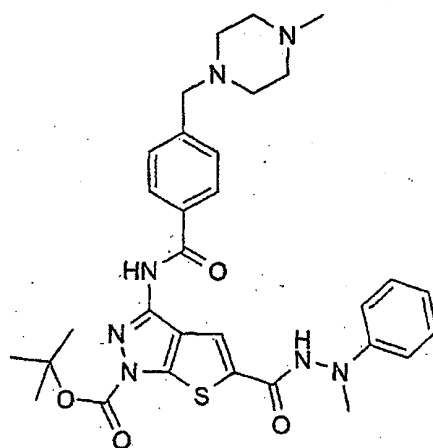
Exemplo 10: Preparo de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil] 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida



Uma solução de 0,14 g (232) μ mol de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 8 ml de metanol é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 20 minutos, depois 2 vezes durante 15 minutos adicionais. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35 °C. O resíduo é retomado em 15 ml de éter diisopropílico, triturado, filtrado

sobre vidro calcinado, lavado 2 vezes com 5 ml de éter diisopropílico, seco-
do em uma estufa sob vácuo (0,01 kPa) a uma temperatura próxima de 60
°C. São obtidos assim 78 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-
tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma
5 de um sólido branco partido que se funde a 246 °C. LC-EM-DAD-ELSD; 504
(+) = (M+H) (+); 502 (-) = (M-H)(-).

5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-
ilmetil)-benzoil amino]-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila

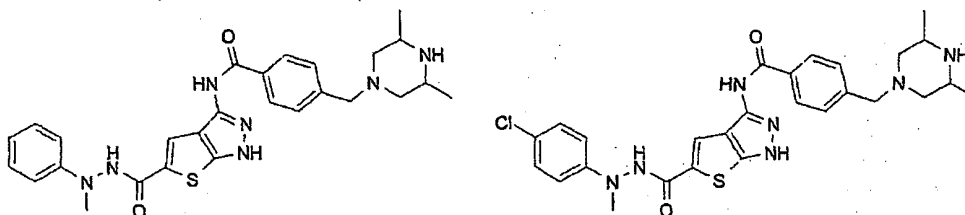


A uma solução de 0,30 g (0,77 mmol) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-
10 fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 16
ml de piridina sob argônio, são acrescentados 391 mg (1,55 mmol) de clore-
to de 4-(4-metil piperazin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato. A mistura reacional é
agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 16 horas, depois 294
mg (1,16 mmol) de cloreto de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla são a-
15 crescentados e a agitação é prosseguida durante 5 horas. A mistura reacio-
nal é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 10 °C, depois tra-
tada com 50 ml de água. A mistura é extraída 2 vezes com 100 ml de aceta-
to de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com água até pH neu-
tro, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a se-
co sob vácuo (3 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é puri-
20 ficado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-
0,040 mm), purificando-se sucessivamente com misturas diclorometano /
metanol (98/2 em volumes, depois 97/3, depois 96/4 e enfim 95/5) a uma

vazão de 15 ml/min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (3 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. São obtidos assim 0,14 g de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um sólido branco partido que se funde a 218 °C.

O 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila é descrito no exemplo 8. O cloreto de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla pode ser preparado segundo a patente WO 03066613 A1.

Exemplo 11a e 11b: Preparo do 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida e do 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida



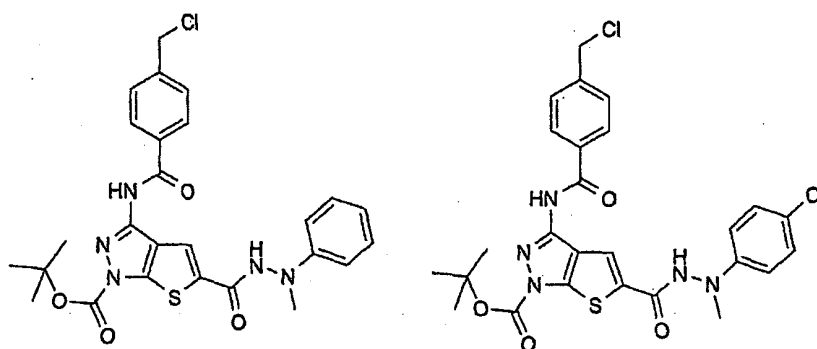
A uma solução de 290 mg (0,54 mmol) de uma mistura aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 40 mg (108 µmol) de iodeto de tetra butil amônio, seguidos de 184 mg (1,16 mmol) de cis-2,6-dimetil piperazina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 3 horas, depois é derramada em uma mistura de gelo, de acetato de etila e de n-heptano. A mistura é filtrada sobre vidro calcinado, secado e secado ao ar. O sólido obtido é dissolvido em 5 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C durante 3 vezes 10 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2

kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B'). São obtidos assim 130 mg de 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde entre
 5 192 e 202 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 518 (+) = (M+H)(+).

Isolam-se da mesma forma 49 mg de 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido que se funde a 212 °C.

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): Il s'agit du sel de la structure attendue avec 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 2,11 (t large, J = 12,5Hz, 2H) ; 3,00 (d large, J = 12,5Hz, 2H) ; 3,17 (s, 3H) ; 3,33 (m large, 2H) ; 3,73 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,16 (s, 1H) ; 8,20 (m étalé partiellement masqué, 2H) ; 8,92 (m étalé, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 11,2 (s, 1H).

10 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila

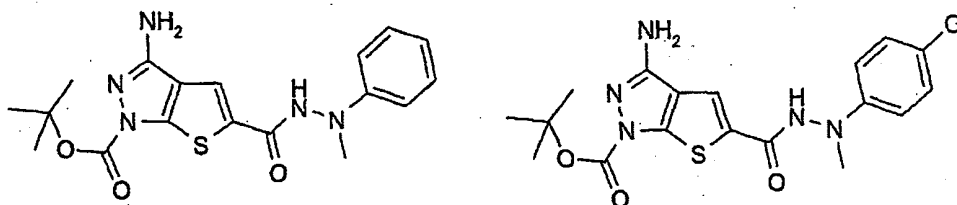


15 A uma solução de 0,39 g (1,0 mmol) de uma mistura aproximadamente 70:30 de 3-amino-5(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 25 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 276 mg (2,0 mmol) de carbonato de potássio, seguidos de 2,0 ml (2,0 mmol) de uma solução 1M de

cloreto de 4-(cloro metil) benzoíla no tetrahidrofurano. A mistura reacional é agitada ao refluxo, durante 2 horas, depois é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25 °C e agitada durante 2 horas, depois é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25 °C e agitada a durante 16 horas. Em seguida é derramada na água gelada e extraída 2 vezes com 25 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com salmoura saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / metanol (98/2 em volumes) a uma vazão de 10 ml/ min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 90 g (0,015-0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / metanol (98/2 em volumes) a uma vazão de 10 ml/ min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim 422 mg de uma mistura aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 3-(4-clorometil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de uma espuma alaranjada. LC-EM-DAD-ELSD e SM-EI-Cl: mistura estrutura esperada (aproximadamente 70 %; M.W = 539 /...) e análogo esperado diclorado (aproximadamente 30 % ; M.W = 573 / ...).

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): mélange de conformères environ 80% - 20% avec 1,55 (s, 1,8H) ; 1,64 (s, 7,2H) ; 3,18 (s, 2,4H) ; 3,20 (s, 0,6H) ; 4,85 (s, 2H) ; 6,78 (t, J = 7,5 Hz, 0,8H) ; 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1,6H) ; 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 0,2H) ; 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H) ; 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1,6H) ; 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 0,4H) ; 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,27 (s, 0,2H) ; 8,32 (s, 0,8H) ; 9,90 (s, 0,2H) ; 10,95 (s, 0,8H) ; 11,7 (s, 0,2H) ; 11,8 (s, 0,8H) .

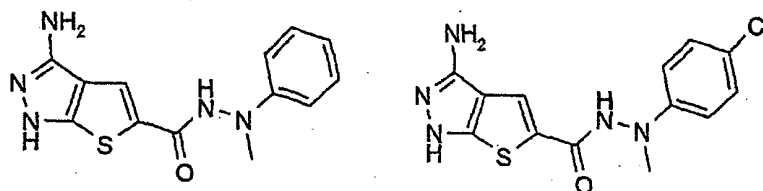
3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 3-amino 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:



A uma suspensão de 14 g (48,7 mmol) de uma mistura de (3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carbo-hidrazida (majoritário) e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila (minoritário) em 500 ml de diclorometano sob argônio, são acrescentados 1,19 g (9,74 mmol) de 4-(dimetil amino)-piridina, depois 7,4 ml (53,8 mmol) de trietil amina. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 0 °C, depois uma solução de 8,5 g (39,0 mmol) de di-terc-butil-dicarbonato em 200 ml de diclorometano é acrescentada gota a gota em 1 hora. A mistura reacional é em seguida agitada a uma temperatura próxima de 0 °C durante uma hora, depois é aquecida à temperatura próxima de 25 °C e concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 500 g (0,020-0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / metanol (99/1 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é re-purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 400 g (0,020-0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / tetrahydrofurano (98/2 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim 7,0 g de uma mistura aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um sólido bege. LC-EM-DAD-ELSD e SM-EI-Cl: mistura contendo a

estrutura esperada (aproximadamente 70 %): 388 (+) = (M+H) (+).

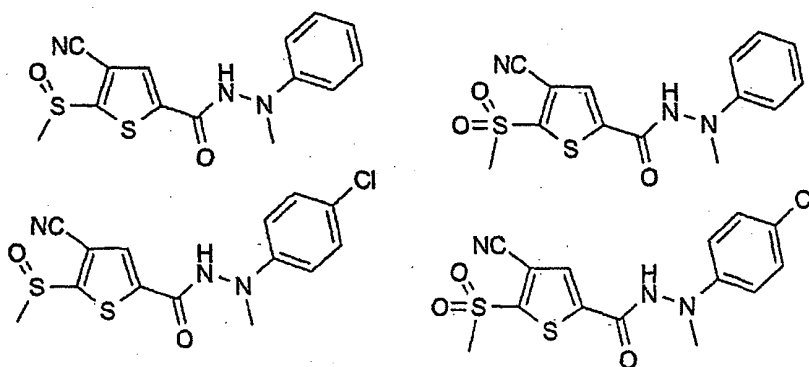
N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carbohidrazida:



A uma solução de 29,6 g (45,2 mmol) de mistura de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metanossulfonil--tiofeno)-2-carbohidrazida (majoritária), de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metanossulfonil--tiofeno)-2-carbohidrazida (minoritária), de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metanossulfonil--tiofeno)-2-carbohidrazida (minoritária), e de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metanossulfonil--tiofeno)-2-carbohidrazida (majoritária), em 900 ml de etanol sob argônio, são acrescentados 650 ml (650 mmol) de uma solução 1M de hidrazina no tetrahidrofurano em 20 minutos. A mistura reacional é aquecida a uma temperatura próxima de 50 °C durante 16 horas, depois é resfriado a uma temperatura próxima de 25 °C e concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é retomado em 1 L de etanol e uma solução de 20 ml (240 mmol) de ácido clorídrico 12N é adicionada sob agitação a uma temperatura próxima de 25 °C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 1,75 horas, depois 20 ml (240 mmol) de ácido clorídrico 12N são adicionados. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 1 hora e 30 minutos, depois é filtrada e o sólido é lavado duas vezes com 200 ml de etanol. O filtrado é concentrado a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 500 g (0,020-0,040 mm)purificando com uma mistura diclorometano / metanol (90/10 em volumes), depois por uma mistura diclorometano / metanol / amoníaco 28 % (77 / 20 / 3 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas , depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é retomado em 200 ml de acetato de etila e recristalizado. O sólido obtido é filtrado,

secado em um secador sob vácuo. Os licores mães são concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel (0,020-0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / metanol / amoníaco 28 % (77 / 20 / 3 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é retomado no acetato de etila, triturado, depois reconcentrado a seco nas mesmas condições. São obtidos assim no total 14 g de N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c]pirazol)-5-carbohidrazida (majoritária), e de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c]pirazol)-5-carbohidrazida (minoritária), sob a forma de uma espuma castanha que é diretamente utilizada na etapa seguinte.

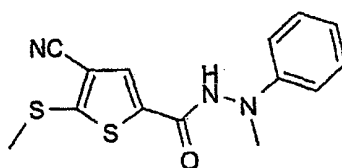
N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metano-sulfinil-tiofeno)-2-carbohidrazida;
 N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metanossulfinil--tiofeno)-2-carbohidrazida;
 N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metano-sulfonil-tiofeno)-2-carbohidrazida



A uma solução de 27,4 g (90,3 mmol) de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metano-sulfinil-tiofeno)-2-carbohidrazida em 1,0 l de tetrahydrofurano sob argônio, são acrescentados 83,3 g (135,5 mmol) de oxona ® (peroxi mono-sulfato de potássio) em 5 minutos, seguidos de 100 ml de água. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 2 horas e 30 minutos, depois é filtrada sobre sulfato de magnésio. O sólido é lavado duas vezes com tetrahydrofurano e o filtrado é concentrado a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é retomado em 500 ml de acetato de etila, decantado e a fase aquosa é extraída

com 500 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim, 29,4 g de uma mistura de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metano-sulfinil-tiofeno)-2-carbo-
 5 hidrazida (majoritário), de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metano-sulfonil-tiofeno)-2-carbo-hidrazida (minoritário), de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metano-sulfinil-(tiofeno)-2-carbo-hidrazida (minoritário) e de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metano-sulfonil-tiofeno)-2-carbo-hidrazida (minoritário) sob a forma de uma espuma castanha que é utilizada diretamente na
 10 etapa seguinte. LC/EM: 4 picos TR = 3,11 min. M+H⁺: 320,06; TR = 3,33 min. M+H⁺: 353,99 (1Cl); TR = 3,53 min. M+H⁺: 336,04; TR = 3,88 min. M+H⁺: 369,97 (1Cl).

N'-N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metil-sulfanil-tiofeno)-2-carbo-
 hidrazida

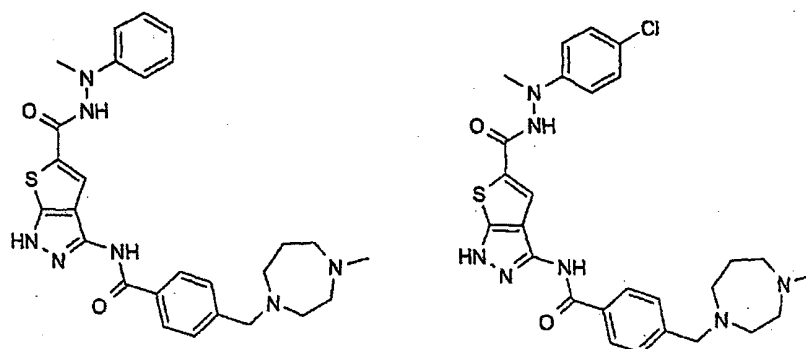


15 A uma solução de 24,6 ml (200,6 mmol) de 1-metil-1-fenil-hidrazina em 300 ml de tolueno a uma temperatura próxima de 25 °C e sob argônio, são acrescentados 100,3 ml (200,6 mmol) de solução de trimetil alumínio 2M no tolueno, diluída em 600 ml de tolueno, mantendo a temperatura inferior ou igual a 25 °C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura
 20 próxima de 25 °C, depois 39,3 g (172,9 mmol) de 4-ciano-5-metil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila são acrescentados por espatuladas. A mistura reacional é aquecida a uma temperatura próxima de 80 °C, durante 4 horas, depois é resfriada a uma temperatura próxima de 25 °C e agitada durante 16 horas. Em seguida é resfriada a uma temperatura próxima de 0 e 1L de ácido
 25 clorídrico 1N é acrescentado. A suspensão resultante é agitada a uma temperatura próxima de 10 °C durante uma hora, depois filtrada. O precipitado é secado, secado sob cesto ventilado durante 2 dias e meio, depois secado em um secador sob vácuo (2 kPa) durante 4 horas. O filtrado é decantado e a fase aquosa é extraída com 500 ml de acetato de etila. AS fases

orgânicas são reunidas, lavadas com 500 ml de salmoura saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim 29,1 g de N'-N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metil-sulfanil-tiofeno)-2-carbo-hidrazida sob a
 5 forma de um pó ocre. SM-El: 303 (+) = M(+).

O 4-ciano-5-metil sulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila é descrito no exemplo 8.

Exemplos 12a e 12b: preparo do 4-(4-metil-per-hidro-1,4-diazepin-1-il metil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida e do 4-(4-metil-per-hidro-1,4-diazepin-1-il metil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida
 10



A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (75 µmol) de iodeto de tetra butil amônio, seguidos de 138 µl (1,11 mmol) de N-metil-homopiperazina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 16 horas, depois é tratada com gelo. Em seguida é extraída com o acetato de etila, depois 2 vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 3 ml de metanol e a solução é introduzida em
 20
 25 uma tubo para forno de micro ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A

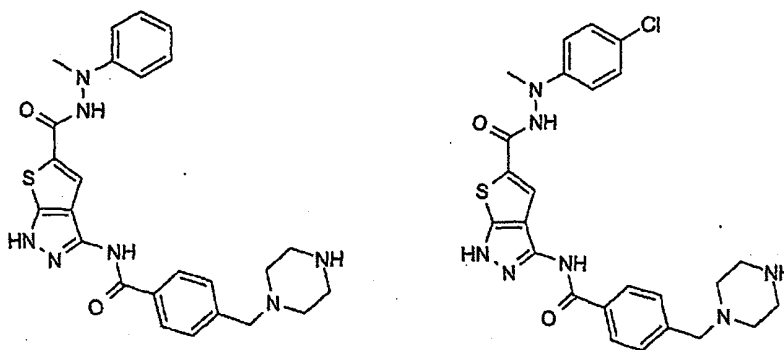
mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatório (1 injeção: condições B'; 3 injeções: condições B). São obtidos assim 53 mg de 4-(4-metil-per-hidro-1,4-diazepin-1-il metil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo. LC-EM-DAD-ELSD: 516 (-) = (M-H) (-); 518 (+) = (M+H) (+).

Isolam-se da mesma forma 20 mg de 4-(4-metil-per-hidro-1,4-diazepin-1-il metil) N-[5-(N'-(4-cloro fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido que se funde a 162 °C.

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): Il s'agit du sel de la structure attendue avec 2,08 (m large, 2H) ; 2,84 (s, 3H) ; 3,18 (s, 3H) ; de 2,93 à 4,51 (m partiellement masqué, 10H) ; 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,63 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,17 (s, 1H) ; 8,22 (m étalé partiellement masqué, 1H) ; 10,0 (m très étalé, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 11,3 (s, 1H) .

A mistura aproximadamente de 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila é descrito no exemplo 11.

Exemplos 13a e 13b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida



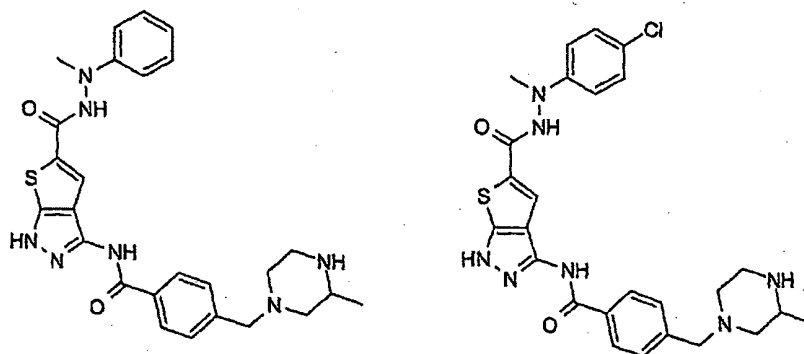
A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de apro-

ximadamente 70: 30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetra butil amônio, seguidos de 96 mg (1,11 mmol) de piperazina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 16 horas, depois é tratada com gelo. Em seguida, é extraída com o acetato de etila, depois 2 vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 3 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C durante 2 vezes 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 83 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-piperazin-1-il metil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde a 176 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 490 (+) = M (+H) (+).

Isolam-se da mesma forma 34 mg de N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol]-3-il}-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó alaranjado que se funde a 180 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 524(+)/... = (M+H)(+)/... (1 Cl).

A mistura aproximadamente de 70: 30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 14a e 14b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida e do N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida



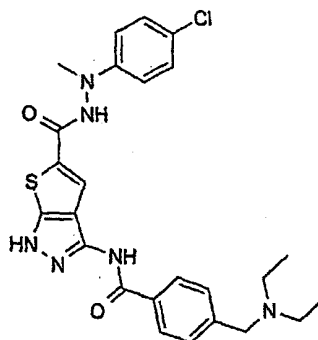
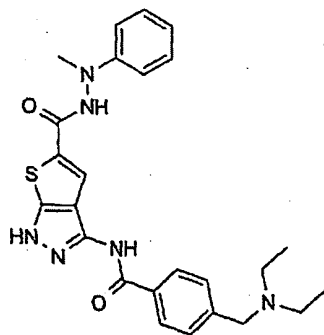
A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetra butil a-
 5 mônio, seguidos de 111 mg (1,11 mmol) de 2-metil-piperazina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 16 horas, depois é tratada com gelo. Em seguida, é extraída com o acetato de etila, depois 2 vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 3 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos.
 10 A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 12 g (0,035-0,060 mm) purificando-se inicialmente com um gradiente de uma mistura de diclorometano / metanol (100/0 a 98/2 em volumes), depois com uma mistura diclorometano / metanol / amoníaco a 28 % (12 / 3/ 0,5 em volumes) a uma vazão de 20 ml /min.
 15 As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 85 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um pó
 20

amarelo que se funde de 176 a 186 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 504(+) = (M+H) (+).

Isolam-se da mesma forma 8 mg de N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um sólido amarelopálido que se funde de 189 a 195 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 538 (+)/... = (M+H)(+)/...(1 Cl)

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 15a e 15b: preparo do 4-dietil amino metil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida; tri-fluoro-acetato e do N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-dietil amino metil)-benzamida



A uma solução de 100 mg (0,19 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 15 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 14 mg (37 µmol) de iodeto de tetra butil amônio, depois uma suspensão de 61 mg (0,56 mmol) de cloridrato de dietil amina e 77 mg (0,56 mmol) de carbonato de potássio em 1,5 ml de dimetilformamida. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 80 horas, depois é tratada com gelo. A mistura é em seguida ex-

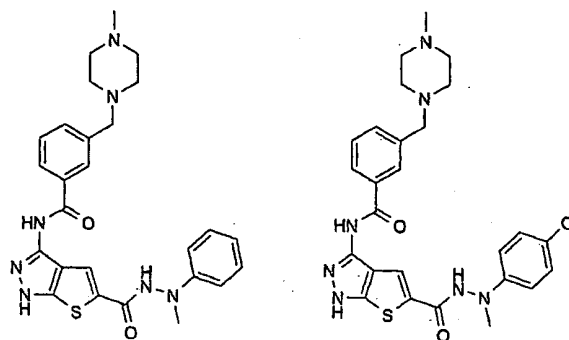
traída 2 vezes com uma mistura 50/50 (v/v) de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, filtrados, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é dissolvido em 5 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatório (condições B). São obtidos assim 40 mg de 4-dietil amino metil- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-benzamida; trifluoro acetato sob a forma de um pó amarelo que se funde de 158 a 170 °C.

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : observation d'un mélange 80 % - 20 % de conformères avec 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H) ; 3,11 (m, 4H) ; 3,18 (s, 3H) ; 4,41 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 6,77 (t, J = 7,5 Hz, 0,8H) ; 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1,6H) ; 6,94 (t, J = 7,5 Hz, 0,2H) ; 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H) ; 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1,8H) ; 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 0,2H) ; 7,69 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,17 (d partiellement masqué, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,18 (s, 1H) ; 9,51 (m étalé, 1H) ; 9,71 (s, 0,2H) ; 10,75 (s, 0,8H) ; 11,25 (s large, 0,2H) ; 11,35 (s large, 0,8H) ; 13,0 (m très étalé, 1H) .

Isolam-se da mesma forma 14 mg de N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-dietil amino metil-benzamida sob a forma de um sólido amarelo-pálido que se funde 170 a 178 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 511 (+)/... = (M+H)(+)/... (1Cl).

A mistura aproximadamente de 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 16a e 16b: Preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida



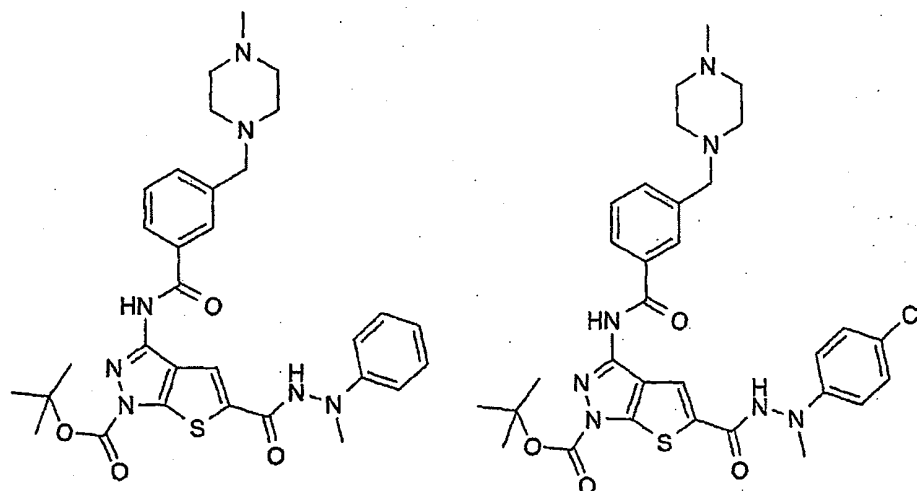
Uma solução de 0,07 g (116 μ mol) de uma mistura aproximadamente 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno[2,3c] pirazol carboxilato de terc-butila em 4 ml de metanol é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 180 °C, durante 3 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (0,6 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições N). São obtidos assim 70 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 149 a 156 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 502(-) = (M-H)(-); 504 (+) = (M+H) (+).

Isolam-se da mesma forma 29 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido que se funde de 149 a 159 °C.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): 2,43 (m étalé partiellement masqué, 2H) ; 2,79 (s, 3H) ; 3,03 (m étalé, 2H) ; 3,17 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,88 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,74 (s large, 2H) ; 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,01 (d partiellement masqué, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,18 (s, 1H) ; 9,50 (m très étalé, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 11,25 (s, 1H) .

N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-

ilmetil)benzoil amino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:



A uma solução de 0,20 g (0,52 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-amino-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-

5 fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 15 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 143 mg (1,03 mmol) de carbonato de potássio e 261 mg (1,03 mmol) de cloreto de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 16 horas, depois ao refluxo

10 durante 3 horas. 261 mg (1,03 mmol) de cloreto de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato são acrescentados e a agitação é prosseguida ao refluxo durante 4 horas, depois a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 16 horas. 143 mg (1,03 mmol) de carbonato de potássio são acrescentados e a agitação é prosseguida ao refluxo durante 4 horas, depois a uma

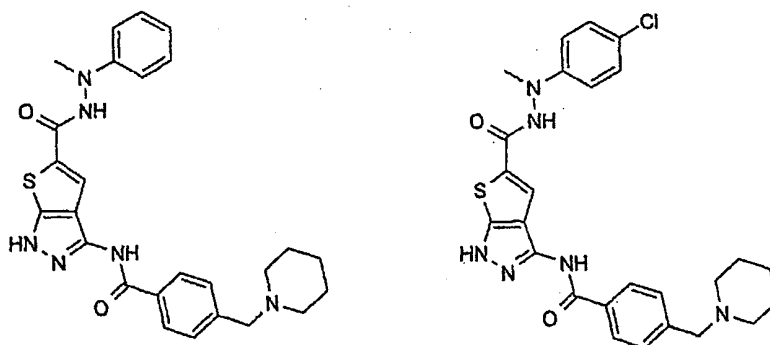
15 temperatura próxima de 25 °C, durante 16 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25 °C, depois derramada sobre água gelada. A mistura é extraída ao acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O

20 resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 70 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com misturas diclorometano / metanol (95/5, depois 99/1 em volumes) a uma vazão de 40 ml / min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob

pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim 0,07 g de uma mistura de aproximadamente 70:30 de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoil amino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um pó branco que é utilizado diretamente na etapa seguinte. LC-EM-DAD-ELSD: produto majoritário 604(+) = (M+H)(+); 602(-) = (M-H)(-).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11. O cloreto de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato pode ser preparado segundo a patente WO 03066613 A1.

Exemplos 17a e 17b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida.



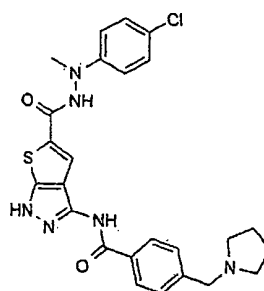
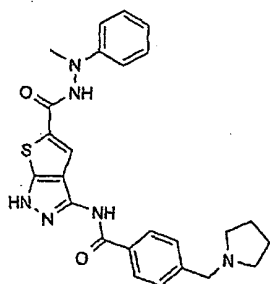
A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 µmol) de iodeto de tetra butil amônio, depois 110 µl (1,11 mmol) de piperidina. A mistura reacional é agita-

da a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 16 horas, depois é derramada em gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 75 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 170 a 182 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 487(-) = (M-H)(-); 489(=)=(M+H)(+).

Isolam-se da mesma forma 5 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido. LC-EM-DAD-ELSD: 523(+)/... = (M+H)(+)/... (1 Cl).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 18a e 18b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida.



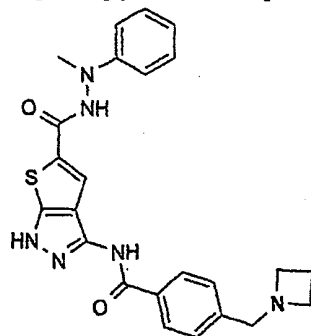
A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetra butil amônio, depois 93 μ l (1,11 mmol) de pirrolidina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 16 horas, depois é derramada em gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura de 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 25 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 172 a 178 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 475 (+) = (M+H) (+). Isola-se da mesma forma 18 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 170 a 179 °C.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm): Il s'agit du sel de la structure attendue avec 1,87 (m, 2H) ; 2,05 (m, 2H) ; 3,13 (m, 2H) ; 3,18 (s, 3H) ; 3,40 (m, 2H) ; 4,45 (d, J = 4,5 Hz, 2H) ; 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,18 (s, 1H) ; 9,85 (m étalé, 1H) ; 10,85 (s, 1H) ; 11,35 (s large, 1H) ; 13,0 (m très étalé, 1H).

A mistura aproximadamente de 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-

butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplo 19: preparo do 4-azetidin-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida

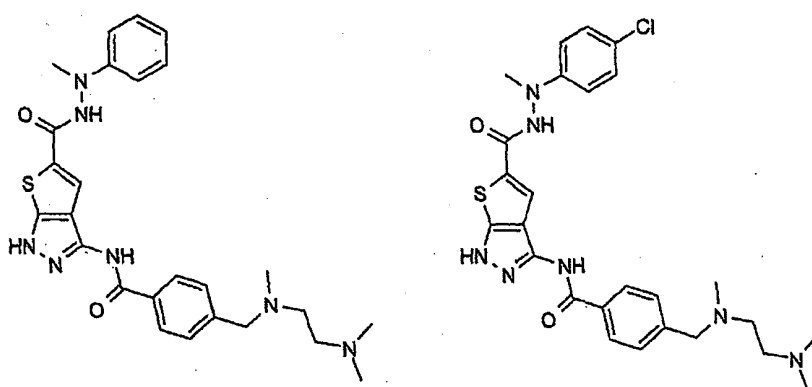


A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetra butil amônio, depois 75 μ l (1,11 mmol) de azetidina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 16 horas, depois é derramada em gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura de 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 3 mg de 4-azetidin-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 155 a 160 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 461(+)=(M+H)(+).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-

fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 20a e 20b: preparo do 4-[[[(2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-[[[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil]-benzamida.



A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetra butil amônio, depois 144 μ l (1,11 mmol) de N,N,N'-trimetil etileno diamina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 16 horas, depois é derramado no gelo. Em seguida é extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São

obtidos assim 40 mg de 4-[[[(2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo. LC-EM-DAD-ELSD: 506(+) = (M+H)(+).

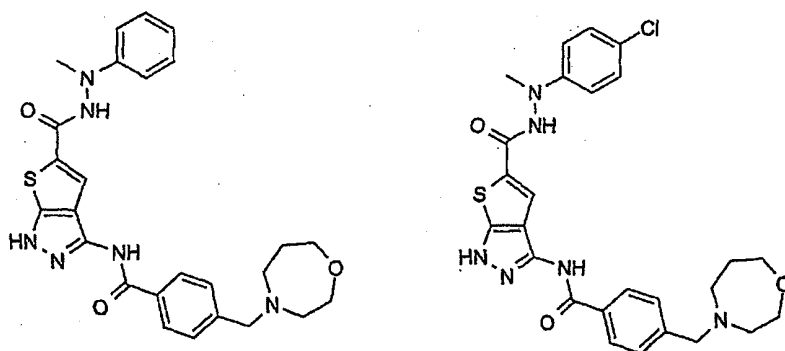
Isolam-se da mesma forma 26 mg de N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-[[[(2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-benzamida sob a forma de uma resina incolor.

RMN ¹H

(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 2,44 (m étalé partiellement masqué, 7H) ; 2,82 (s, 6H) ; 3,17 (s, 3H) ; 3,37 (m large, 2H) ; 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,60 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,18 (s, 1H) ; 10,85 (s, 1H) ; 11,25 (s large, 1H) ; 13,0 (m très étalé, 1H) .

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 21a e 21b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-per-hidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida e do N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida



A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida

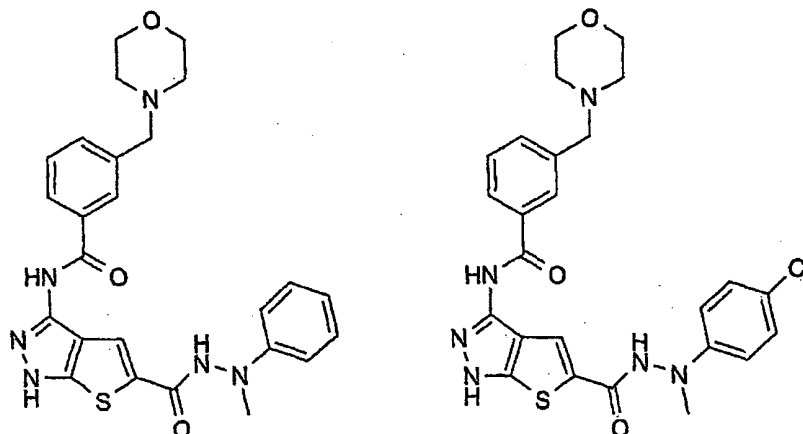
sob argônio, são sucessivamente acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetra butil amônio, 153 mg (1,11 mmol) de clidrato de homo morfolina e 153 mg (1,11 mmol) de carbonato de potássio. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 16 horas, depois é derramado no gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 34 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4-per-hidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 174 a 179 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 505(+) = (M+H) (+). Isolam-se da mesma forma 38 mg de N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo.

RMN ^1H (400 MHz,

(CD_3) $_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm): Il s'agit du sel de la structure attendue avec 2,08 (m, 2H) ; de 3,13 à 4,07 (m, 8H) ; 3,18 (s, 3H) ; 4,50 (s large, 2H) ; 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,70 (d large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,17 (d partiellement masqué, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,18 (s, 1H) ; 9,75 (m étalé, 1H) ; 10,85 (s, 1H) ; 11,3 (s, 1H) ; 12,95 (m très étalé, 1H) .

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 22a e 22b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida e do N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida



Uma solução de 257 mg (0,44 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil amino)-tieno[2,3c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil amino)-1H-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 4 ml de metanol é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 3 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 105 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 168 a 178 °C.

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : observation du sel de la structure attendue avec un mélange 80 % - 20 % de conformères tel que: 3,16 (m large partiellement masqué, 2H) ; 3,18 (s, 3H) ; 3,32 (m large, 2H) ; 3,63 (m large, 2H) ; 3,98 (m, 2H) ; 4,44 (s large, 2H) ; 6,77 (t, J = 7,5 Hz, 0,8H) ; 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1,6H) ; 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 0,2H) ; 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H) ; 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1,6H) ; 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H) ; 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 8,15 (m, 3H) ; 9,70 (s, 0,2H) ; 10,0 (m étalé, 1H) ; 10,75 (s, 0,8H) ; 11,25 (s, 0,2H) ; 11,35 (s, 0,8H) ; 12,95 (m très étalé, 1H) .

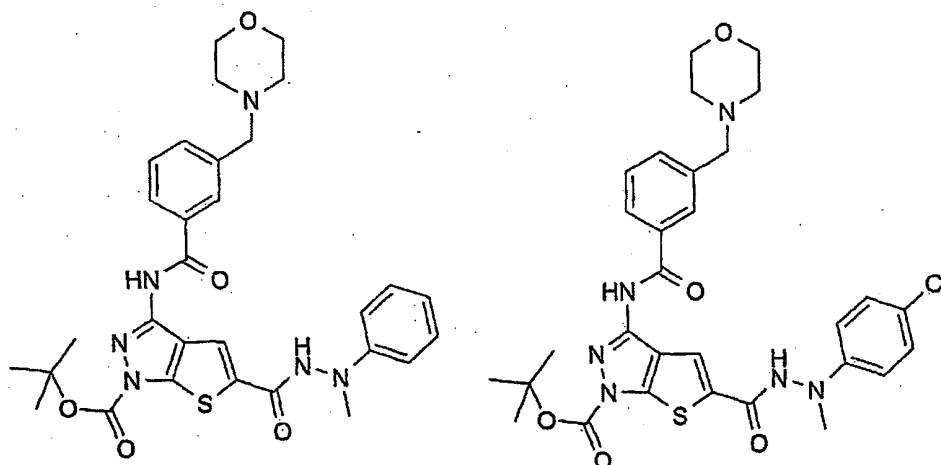
Isolam-se da mesma forma 34 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-

benzamida sob a forma de um pó amarelo. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): trata-se de um sal da estrutura esperada com 3,07 a 3,55 (m parcialmente oculto, 4H);

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$,

δ en ppm) : Il s'agit d'un sel de la structure attendue avec de 3,07 à 3,55 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,18 (s, 3H) ; 3,63 (t large, $J = 12,5$ Hz, 2H) ; 3,99 (d large, $J = 12,5$ Hz, 2H) ; 4,44 (s large, 2H) ; 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; de 7,60 à 7,76 (m, 2H) ; 8,17 (m, 3H) ; 9,90 (m étalé, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 11,3 (s large, 1H) ; 13,0 (m très étalé, 1H) .

- 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila

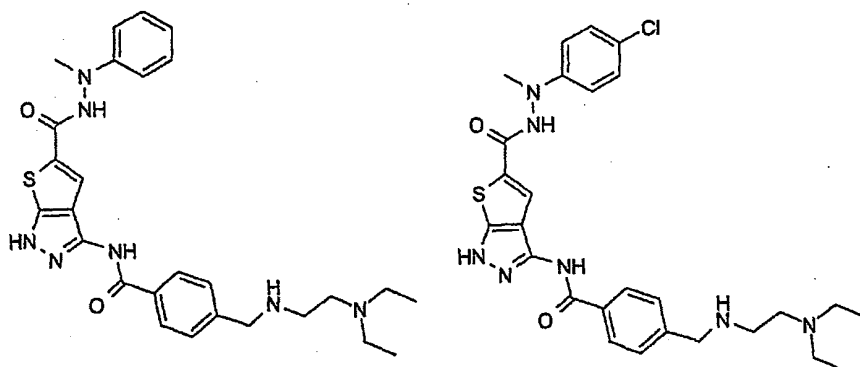


- A uma solução de 0,20 g (0,52 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 15 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 214 mg (1,55 mmol) de carbonato de potássio e 285 mg (1,03 mmol) de cloreto de 3-(morfolin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 16 horas, depois é derramado sobre água gelada. A mistura é extraída ao acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concen-

tradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 30 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com diclorometano puro, depois com uma mistura diclorometano / metanol (90/10 em volumes). As frações contendo os produtos esperados são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim 257 mg de uma mistura aproximadamente de 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoil amino)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoil amino]-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de uma espuma amarela que é utilizada diretamente na etapa seguinte.

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrito no exemplo 11. O cloreto de 3-(morfolin-1-ilmetil)-benzoila; cloridrato pode ser preparado, segundo a patente WO 9008128 A1.

Exemplos 23a e 23b: preparo do 4-[(2-dietil amino-etil amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida e do N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-[(2-dietil amino-etil amino)-metil]-benzamida



A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura aproximadamente de 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-

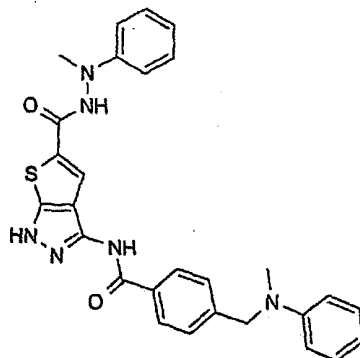
hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são sucessivamente acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetra butil amônio, 156 μ l (1,11 mmol) de N,N-dietil etileno diamina e 153 mg (1,11 mmol) de carbonato de potássio. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 16 horas, depois é derramada em gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). As frações contendo os produtos esperados são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é repurificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 4 g (0,035-0,060 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / metanol, depois com uma mistura de diclorometano e de metanol / amoníaco a 28 % (85/15 em volumes). As frações contendo os produtos esperados são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. São obtidos assim 8 mg de 4-[(2-dietil amino-etil amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido que se funde de 143 a 150 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 520 (+)/... = (M+H) (+)/... (1 Cl).

Isolam-se da mesma forma 10 mg de N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-[(2-dietil amino-etil amino)-metil]-benzamida sob a forma de um pó amarelo.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm): Il s'agit du sel de la structure attendue avec 1,21 (t large, $J = 7,0$ Hz, 6H) ; 3,18 (s, 3H) ; 3,20 (m étalé partiellement masqué, 6H) ; de 3,29 à 3,54 (m masqué, 2H) ; 4,31 (m large, 2H) ; 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,64 (d large, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 8,19 (s, 1H) ; 9,20 (m étalé, 2H) ; 10,85 (s, 1H) ; 11,3 (s large, 1H) ; 13,0 (m très étalé, 1H) .

A mistura de aproximadamente 70: 30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,2-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplo 24: preparo do 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il] benzamida



A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são sucessivamente acrescentados 27 mg (74 μmol) de iodeto de tetra butil amônio e 121 μl (1,11 mmol) de N-metil anilina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 dias, depois é derramada em gelo. A mistura é em seguida extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados com salmoura saturada, secados sobre sulfato de

magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 180 °C, durante

5 3 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (0,6 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / metanol (9/1 em volumes, depois 98/2 e enfim 97/3) a uma vazão de 10 ml / min. As frações contendo

10 o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (1,0 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é retomado em 10 ml de éter diisopropílico, triturado, depois reconcentrado a seco. O sólido obtido é secado na estufa sob vácuo (0,01 kPa) a uma temperatura próxima de 60 °C. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a

15 uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (0,6 kPa) a uma temperatura próxima de 30 °C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano puro, depois com uma mistura diclorometano / metanol /

20 amoníaco a 28 % (12 / 3 / 0,5 em volumes) a uma vazão de 10 ml / min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatório (condições B). São obtidos assim 11 mg de 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il] benzamida sob a forma de um

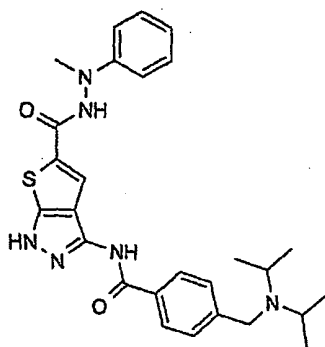
25 pó bege que se funde a 242 °C. LC-EM-DAD-ELSD: 511(+) = (M+H) (+).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila é

30 descrito no exemplo 11.

Nº de palavras: 7567

Exemplo 25: Preparo de 4-[(diiso propil amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida; trifluoro acetato

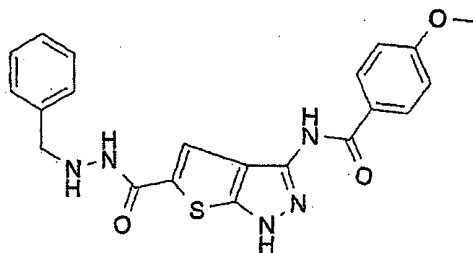


- 5 A uma solução de 200 mg (0,37) mmol de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1 carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida
- 10 sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetra butil amônio, seguidos de 156 ml (1,11 mmol) de diiso propil amina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C durante 9 dias, depois 220 ml (1,56 mmol) de diiso propil amina são acrescentados e a mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25 °C, durante 6 dias. Em
- 15 seguida, é derramada em gelo e extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional
- 20 é irradiada a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 10 mg de 4-[(diiso propil amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-
- 25 benzamida; trifluoro acetato sob a forma de um pó bege que se funde de 170 a 182 °C.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm): pour ce lot, tous les signaux sont larges avec de 1,27 à 1,42 (m, 12H) ; 3,18 (s, 3H) ; 3,70 (m, 2H) ; 4,48 (s, 2H) ; de 6,71 à 6,88 (m, 3H) ; 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,17 (m, 3H) ; 8,55 (s, 1H) ; 10,75 (s, 1H) ; 11,3 (s, 1H) ; 13,05 (s, 1H) .

A mistura reacional de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1 carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoil amino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

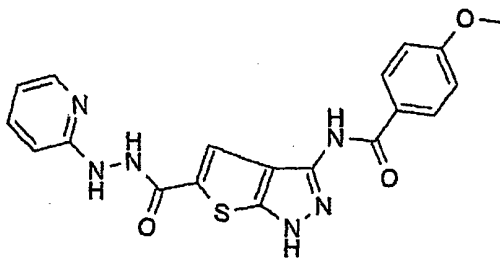
Exemplo 26: Preparo de N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida



A N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida é preparado, de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 3 %.

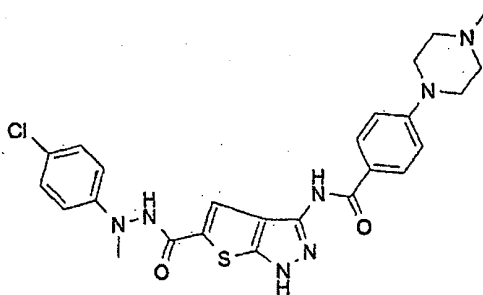
RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 3,85 (s, 3H) ; 3,98 (s, 2H) ; 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,94 (s large, 1H) ; 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 10,15 (s, 1H) ; 10,95 (m étalé, 1H) ; 12,85 (m très étalé, 1H) .

Exemplo 27. Preparo de 4-Metóxi-N-[5-(N'-piridin-2-il-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida



Le 4-méthoxy-N-[5-(N'-pyridin-2-yl-hydrazinocarbonyl)-1H-thiéno[2,3-c]pyrazol-3-yl]-benzamide est préparé suivant l'exemple 1. Rdt = 56%. SM: IE $m/z=408$ M^+ . $m/z=300$ ($M - C_5H_6N_3$)⁺ $m/z=135$ $C_8H_7O_2^+$ pic de base. RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 6,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,71 (m, 1H); 7,07 (d large, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,54 (m, 1H); de 8,03 à 8,12 (m, 3H); 8,20 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 10,5 (s, 1H); 11,0 (s, 1H); 12,9 (s, 1H).

Exemplo 28: preparo de N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Em um balão de 20 ml sec sob argônio, é introduzido o 1-(1-etóxi-etil)-4-[4-(4-metil piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila (0,5 g, 1,03 mmol, 1 eq.) e tolueno (5 ml). A suspensão é agitada a uma temperatura próxima de 0 °C, depois uma solução de trimetil alumínio (1,54 ml , 3 eq.) é adicionada gota a gota para evitar elevações de temperaturas. Uma vez a adição concluída, deixa-se agitar durante 30 minutos a uma temperatura próxima de 25 °C, depois se adiciona uma solução de N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina (0,480 g, 3,09 mmol, 3 eq.). A mistura reacional é, então, aquecida a uma temperatura próxima de 50 °C, até o desaparecimento total do produto de partida. Após 2h30, deixa-se voltar a uma temperatura próxima de 25 °C, depois se dilui a mistura reacional com o acetato de etila. são acrescentados aí algumas gotas de fosfato mono potássico até o fim do desprendimento gasoso, depois se deixa agitar durante 1 hora. Então, se evapora o solvente, depois o resíduo é dissolvido em uma mistura de diclorometano e de metanol. Coloca-se essa solução diretamente sobre sílica-gel para purificação por cromatografia, purificando-se na partida com

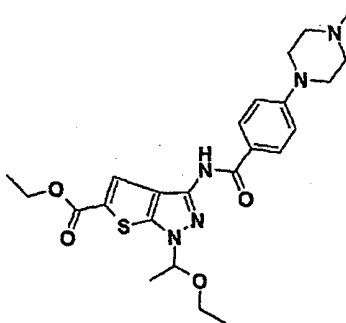
uma mistura metanol / diclorometano (10 / 90 em volumes). Intermediária etoxi etila: LC / EM TA = 3.41 min; M+H+ 596.1, M-H-594.2. Após evaporação, o sólido obtido é colocado diretamente em 5 ml de tetrahidrofurano e 2 ml de ácido clorídrico 5N a uma temperatura próxima de 50 °C. Obtém-se assim

-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (119 mg, 22 % para as duas etapas). EM: ES m/z = 524

MH+ pico de base.

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm) : 2,23 (s, 3H) ; 2,44 (m, 4H) ; 3,17 (s, 3H) ; de 3,25 à 3,33 (m partiellement masqué, 4H) ; 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,00 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,97 (d large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,16 (s, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m étalé, 1H) .

10 1-(1-etóxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila:



Em um balão de 500 ml sob argônio é colocado o 3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila (10,9 g, 31 mmol), o 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (9g, 41 mmol, 1,3 eq.), iodeto de cobre (I) (0,601 g, 3,1 mmol, 0,1 eq), fosfato triptássico (20,1 g, 94 mmol, 3 eq.) previamente pulverizado, e 70 ml de dioxano anidro previamente desgaseificado ao argônio. A essa suspensão é acrescentada na seringa a N,N'-dimetil etileno diamina (0,336 ml, 3,16 mmol, 0,1 eq.). A mistura reacional ;e então aquecida a uma temperatura próxima de 110 °C para um período de 24 horas. Então, o dioxano é evaporado sob vácuo e o resíduo é diluído com o acetato de etila (300 µl) e 150 ml de água. A fase orgânica é lavada com 100

ml de água, secada sobre sulfato de magnésio, depois concentrada a seco sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador de partida, uma mistura diclorometano / metanol (90 / 10 em volumes). Obtém-se assim o 1-(1-etóxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila (4,05 g, 27 %) sob a forma de um óleo amarelo-pálido que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

O 3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila foi descrito no exemplo 1.

10 N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina

Coloca-se N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina (1,5 g, 4,68 mmol) em 20 ml de tetrahidrofurano sob agitação. São aí acrescentados 5 ml de ácido clorídrico 5N, depois se deixa agitar a solução a uma temperatura próxima de 50 °C, durante 16 horas. Então, se neutraliza a fase aquosa com soda 5N, depois se extrai com o acetato de etila. O óleo obtido após extração é purificado por cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador de partida, uma mistura acetato de etila / heptano (10 / 90 em volumes). Obtém-se assim a N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina sob a forma de óleo amarelo-pálido, 0,53 g (72 %). (Rf = 0,48, AcOEt/ heptano 20 / 80 (v/v)).

20 N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina

Em um balão de 20 ml previamente secado sob argônio, introduz-se N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-hidrazina (0,2 g, 0,65 mmol, 1 eq) e 3,2 ml de tetrahidrofurano. A solução é resfriada a uma temperatura próxima de -10 °C, depois se acrescenta uma solução 0,5 M de hexa metil bissilil amido de potássio (1,43 ml, 1,1 eq). A solução se escurece, deixa-se agitar a essa temperatura durante 30 minutos, depois se adiciona uma solução de iodeto de metila no metil terc-butil éter (0,49 ml, 1,5 eq). Deixa-se então a mistura voltar a uma temperatura próxima de 25 °C e deixa-se agitar durante 4 horas. Após tratamento com hidrogeno carbonato de sódio, extrai-se com acetato de etila. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo. O óleo residual é purificado por cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador, uma mistura

acetato de etila / heptano (10/90 em volumes). Obtém-se N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina com um rendimento de 96 % sob a forma de um sólido amarelo que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

N-benzidrilideno-N'-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina

- 5 Em um balão de 500 ml, colocam-se 260 ml de 2-metil-2-butanol que se desgaseifica ao argônio, durante 30 minutos. Uma vez a desgaseificação concluída, colocam-se em um balão anexado seco sob argônio 60 ml de 2-metil-2-butanol, diacetato de paládio (II) (0,857 g, 1,27 mmo, 0,025 eq) e o ligante MePHOS (0,928g, 2,55 mmo, 0,05 eq.). Deixa-se agitar durante
- 10 30 minutos a uma temperatura próxima de 25 °C. Por outro lado, no balão de 500 ml, acrescenta-se 1,4-dicloro benzeno (7,49 g, 1 eq) e soda em pó (2,85 g, 1,4 eq). O catalisador é então transferido para o balão de 500 ml que se aquece a uma temperatura próxima de 100 °C. Acaba-se por aí acrescentar benzidrilideno-hidrazina (10 g, 50,9 mmol, 1 eq). Deixa-se agitar a suspen-
- 15 são resultante que troca de cor rapidamente (vermelho escuro) até desaparecimento total do halogeneto. Então, evapora-se o solvente a seco, depois se retoma o resíduo com diclorometano. O sólido é filtrado sobre Célite ®, depois lavado abundantemente com diclorometano. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de
- 20 magnésio, depois concentrada a seco sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel com, como purificador de partida, uma mistura acetato de etila / heptano (10 / 90 em volumes). Obtém-se assim N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-hidrazina (85 %) sob a forma de um sólido amarelo ($R_f = 0,35$, AcOEt / heptano 25 / 75 (v/v)).

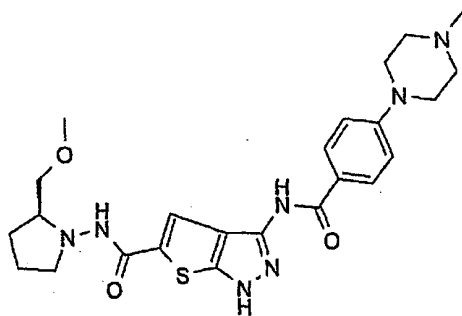
25 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

- Em um balão de 250 ml, introduz-se 4-fluoro benzo nitrila (12g, 99 mmol, 1 eq) e 100 ml de DMF. A essa solução acrescenta-se N-metil piperazina (16 ml, 1,6 eq, 123 mmol). A solução laranja é aquecida a uma temperatura próxima de 90 grupoamento durante 15 horas. Então, evapora-se
- 30 o solvente a seco, depois se dilui o resíduo com 500 ml de éter dietílico. A solução é lavada com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio (2 x 100 ml), depois por uma solução saturada de cloreto de sódio (100 ml). Após

evaporação, o 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrila (sólido laranja, 10 g, 77 %) é utilizado sem outra purificação na etapa seguinte de hidrólise. Ele é acrescentado a uma temperatura próxima de 0 °C sobre uma solução de ácido sulfúrico a 98 % (25 ml) e 5 ml de água. Aquece-se então a solução

5 púrpura a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 8 horas. A solução é resfriada, depois hidrolisada, derramando-a sobre gelo. O pH é reajustado a 9-10 com a soda em pastilhas. O precipitado obtido é filtrado e lavado abundantemente com água, depois com tetrahydrofurano que se solubiliza parcialmente o produto. Decanta-se a água. Após evaporação a seco da fase orgânica, obtém-se um sólido que é purificado por cromatografia sobre sílica-gel como, como purificador, uma mistura metano / diclorometano (15 / 85 em volumes). Obtém-se assim 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (8,7 g, 80 %) sob a forma de um sólido branco que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

15 Exemplo 29: preparo de N-(2-metoxi metil-pirrolidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxamida

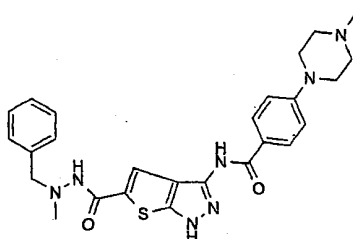


O N-(2-metoxi metil-pirrolidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxamida é preparado conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etila TA = 2.62 min., M+H+ 571.1, M-H-568.1; Produto final : rendimento = 33 %. EM: ES m/z = 498 MH+ pico de base.

20

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 1,58 (m, 1H) ; de 1,70 à 1,87 (m, 2H) ; 2,00 (m, 1H) ; 2,25 (s, 3H) ; 2,48 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,86 (m large, 1H) ; de 2,98 à 3,36 (m étalé, 3H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,32 (m, 4H) ; 3,46 (m, 1H) ; 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,05 (s large 1H).

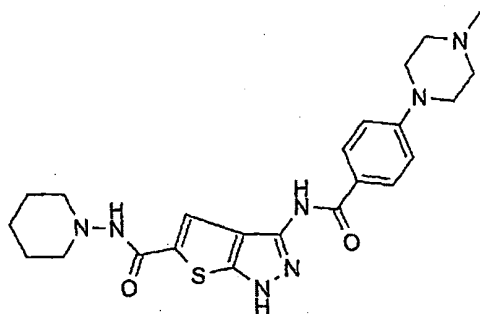
Exemplo 30: preparo da N-[5-(N'-benzil-N'-metil-hidrazinocarbonil))-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



A N-[5-(N'-benzil-N'-metil-hidrazinocarbonil))-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida é preparada conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etila TA = 3.19 min., $M+H^+$ 576.1, $M-H$ -574.2. Produto final: Rendimento = 16 %. EM: ES m/z = 504 MH^+ pico de base. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm): os sinais do espectro são amplos com uma mistura de rotâmeros 60 %-40 %; RMN

^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : les signaux du spectre sont larges avec un mélange de rotamères 60 % - 40 % : 2,36 (s, 3H) ; de 2,54 à 2,72 (m, 7H) ; 3,36 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,89 (s, 1,2H) ; 3,98 (s, 0,8H) ; 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; de 7,16 à 7,45 (m, 5H) ; 7,89 (s, 0,6H) ; 7,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,08 (s, 0,4H) ; 8,85 (s, 0,4H) ; 9,58 (s, 0,6 H) ; 9,70 (m étalé, 0,4H) ; 10,7 (m étalé, 0,6H) ; 12,65 (m étalé, 0,4H) ; 12,85 (m étalé, 0,6H).

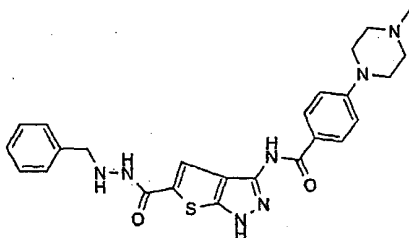
Exemplo 31: preparo de N-(piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno {2,3-c}pirazol-5-carboxamida



Prepara-se N-(piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxamida conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etila TA = 2.97 min., M+H+ 540.4, M-H-538.2. Produto final. Rendimento = 38 %.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 1,55 (m large, 2H) ; 1,88 (m large, 4H) ; 2,87 (s, 3H) ; de 3,05 à 3,21 (m, 4H) ; de 3,43 à 3,59 (m, 6H) ; de 4,02 à 4,10 (m, 2H) ; 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,27 (s, 1H) .

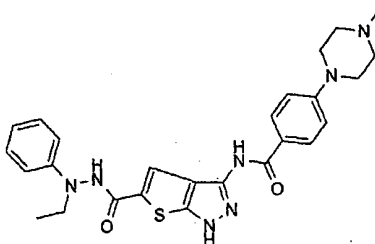
5 Exemplo 32: preparo de N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



Prepara-se N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etila TA = 3.10, MH+ 562.3, MH-560.2. Produto final: rendimento = 13 %. SM: ES m/z = 490 MH+ pico de base.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 2,23 (s, 3H) ; 2,44 (m, 4H) ; 3,30 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,97 (d, J = 5,0 Hz, 2H) ; 5,37 (m, 1H) ; 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; de 7,92 à 7,98 (m, 3H) ; 10,1 (d, J = 5,0 Hz, 1H) ; 10,8 (m très étalé, 1H) ; 12,9 (m très étalé, 1H) .

Exemplo 33. Preparo de N-[5-(N'-etil-N'-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.

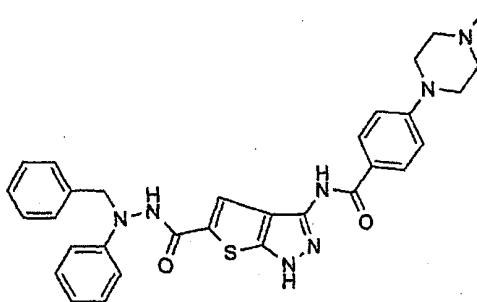


Prepara-se N-[5-(N'-etil-N'-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etila: Rt = 3.25 min. M+H+ 576.3, M-H-574.1. Produto final. Rendimento = 28 %. SM: ES m/z = 504 MH+ pico de base.

RMN ¹H

(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 2,21 (s, 3H) ; 2,43 (m, 4H) ; 3,31 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,53 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 6,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,01 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,98 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,22 (s, 1H) ; 10,55 (s, 1H) ; 10,85 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m étalé, 1H) .

5 Exemplo 34: preparo de N-[5-(N'-benzil-N'-fenil hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.

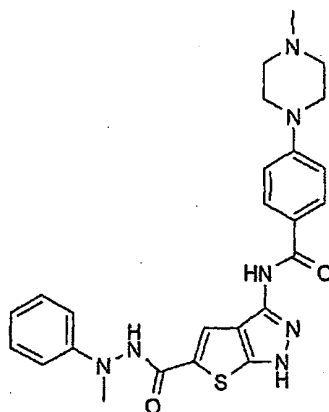


10 Prepara-se N-[5-(N'-benzil-N'-fenil hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etilado: TA = 3.68 min, M+H+ 638.5. Produto final: Rendimento = 8 %. SM: ES m/z = 566 MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂ SO d₆ δ em ppm): todos os sinais do espectro são amplos com 2,32

RMN ¹H (400 MHz,

(CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : tous les signaux du spectre sont larges avec 2,32 (s, 3H) ; 2,59 (m, 4H) ; 3,35 (m partiellement masqué, 4H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,11 à 7,38 (m, 5H) ; 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,17 (s, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) ; 12,95 (m étalé, 1H) .

Exemplo 35: preparo de N-[5-(N'-metil-N'-fenil hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



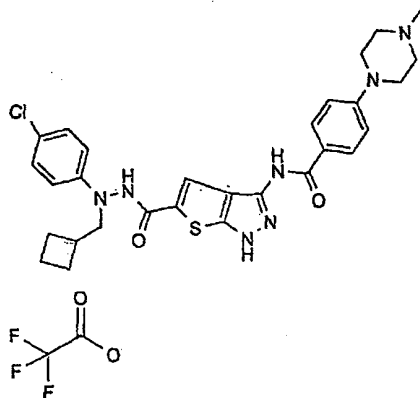
Prepara-se N-[5-(N'-metil-N'-fenil hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etila: TA = 2.74 min, M+H+ 561.0. Produto final: rendimento = 22 %.

5

RMN ^1H (400 MHz,

(CD_3) $_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : tous les signaux du spectre sont larges avec 2,32 (s, 3H) ; 2,59 (m, 4H) ; 3,35 (m partiellement masqué, 4H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,75 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; de 7,11 à 7,38 (m, 5H) ; 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,17 (s, 1H) ; 10,8 (s, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) ; 12,95 (m étalé, 1H).

Exemplo 36: preparo de N-{5-[N'-(4-cloro-fenil-N'-ciclo butil metil hidrazinocarbonil)]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



10

Prepara-se N-{5-[N'-(4-cloro-fenil-N'-ciclo butil metil hidrazinocarbonil)]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário: etoxi etila

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : De 1,71 à 1,88 (m, 3H) ; 2,03 (m, 1H) ; 2,63 (m, 1H) ; 2,85 (s, 3H) ; 3,14 (m large, 4H) ; de 3,47 à 3,56 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 4,07 (m large, 2H) ; 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,20 (s, 1H) ; 10,05 (m étalé, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; 10,95 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m étalé, 1H).

N-(4-cloro-fenil)-N-ciclo butil metil-hidrazina

Prepara-se N-(4-cloro-fenil)-N-ciclo butil metil-hidrazina conforme no exemplo 28.

5 Rendimento (2 etapas), 0,65 g (63 %). Rf = 0,43, (AcOEt / heptano 30/70 (v/v)).

N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-N-ciclo butil metil-hidrazina: Rf = 0,77, (AcOEt / heptano 30/70 (v/v)) (desprotection imediata). A N-benzidrilideno-N'-(4-cloro-fenil)-hidrazina foi descrita no exemplo 28.

10 Exemplo 37: Preparo de N-{5-[N'-etil-N'-(4-fluoro-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : De 1,71 à 1,88 (m, 3H) ; 2,03 (m, 1H) ; 2,63 (m, 1H) ; 2,85 (s, 3H) ; 3,14 (m large, 4H) ; de 3,47 à 3,56 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 4,07 (m large, 2H) ; 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,20 (s, 1H) ; 10,05 (m étalé, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; 10,95 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m étalé, 1H).

Prepara-se N-{5-[N'-etil-N'-(4-fluoro-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme o e-

15 xemplo 28. LC/EM intermediário: etoxi etila

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : observation d'un mélange de rotamères 80 %- 20 %: 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 2,4H) ; 1,31 (t, $J = 7,0$ Hz, 0,6H) ; 2,87 (s, 3H) ; de 3,02 à 3,20 (m, 4H) ; de 3,35 à 3,59 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,50 (q partiellement masqué, $J = 7,0$ Hz, 1,6H) ; 4,08 (m, 2H) ; 4,30 (q, $J = 7,0$ Hz, 0,4H) ; 6,83 (dd, $J = 4,5$ et 9,0 Hz, 1,6H) ; de 7,00 à 7,17 (m, 4,4H) ; 8,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,17 (s, 0,2H) ; 8,21 (s, 0,8H) ; 9,67 (s, 0,2H) ; 9,77 (m étalé, 1H) ; 10,55 (s, 0,8H) ; 10,95 (m, 1H) ; 12,9 (m très étalé, 1H).

N-etil-N-(4-fluoro-fenil)-hidrazina

Prepara-se N-etil-N-(4-fluoro-fenil)-hidrazina conforme no exemplo 28. Óleo amarelo-pálido, 0,32 g (30 %).

N-benzidrilideno-N-etil-N-(4-fluoro-fenil)-hidrazina:

5 Prepara-se N-benzidrilideno-N-etil-N-(4-fluoro-fenil)-hidrazina conforme no exemplo 28.

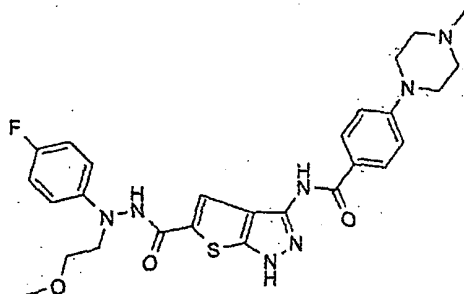
Sólido laranja, 1,9 g (86 %), $R_f = 0,64$ (AcOEt/ heptano 20/80 (v/v)).

N-benzidrilideno-N'-(4-fluor-fenil)-hidrazina:

10 Prepara-se N-benzidrilideno-N'-(4-fluor-fenil)-hidrazina conforme no exemplo 28.

Sólido amarelo, rendimento 54 % ($R_f = 0,33$, AcOEt/ heptano 10/90 (v/v)), LC/EM MH + 291.1, MH-289.2.

Exemplo 38: Preparo de N-{5-[N'-(4-fluoro-fenil)-N'-(2-metóxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Prepara-se N-{5-[N'-(4-fluoro-fenil)-N'-(2-metóxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28. Rendimento = 45 %.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 2,23 (s, 3H) ; 2,44 (m, 4H) ; 3,27 (s, 3H) ; de 3,28 à 3,31 (m, 4H) ; 3,58 (m, 2H) ; 3,64 (m, 2H) ; 6,83 (dd, $J = 4,5$ et $9,0$ Hz, 2H) ; de 6,98 à 7,06 (m, 4H) ; 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,21 (s large, 1H) ; 10,7 (s, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m étalé, 1H).

20 N-(4-fluoro-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina

Prepara-se N-(4-fluoro-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina conforme o exemplo 28.

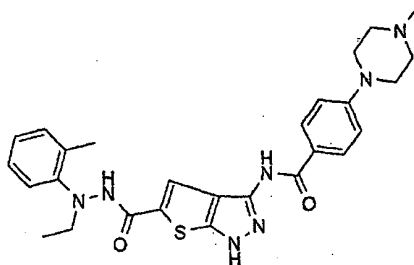
0,57 g (60 %) . Rf = 0,10 (AcOEt/ heptano 20 /80 (v/v)), LC/EM
TA = 4.18, MH 183.3.

N'-benzidrilideno-N-(4-fluoro-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina:

Prepara-se N'-benzidrilideno-N-(4-fluoro-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-
5 hidrazina conforme exemplo 28.

1,2 g (66 %). Rf = 0,26 (AcOEt/ heptano 10/90 (v/v)). Preparo de
N'-benzidrilideno-N-(4-fluoro-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina conforme des-
crito no exemplo 37.

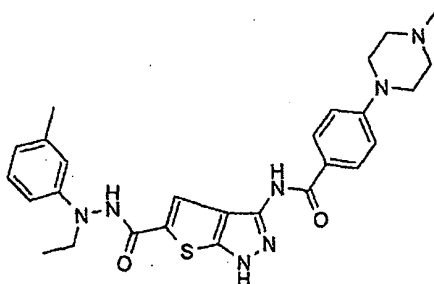
Exemplo 39: Preparo de N-[5-[N'-etil-N'-o-tolil-hidrazinocarbonil]-
10 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Prepara-se N-[5-[N'-etil-N'-o-tolil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-
c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28.
Rendimento-14 %; EM: ES m/z = 518 MH+ pico de base.

RMN ¹H (400 MHz,
(CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 2,23 (s, 3H) ; 2,29 (s, 3H) ;
2,44 (m, 4H) ; de 3,23 à 3,33 (m partiellement masqué, 6H) ; 6,96 (t, J = 7,5
Hz, 1H) ; 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; de 7,12 à 7,17 (m, 2H) ; 7,29 (d, J = 8,0
Hz, 1H) ; 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,12 (s, 1H) ; 10,2 (s, 1H) ; 11,0 (m étalé,
1H) ; 12,9 (m très étalé, 1H).

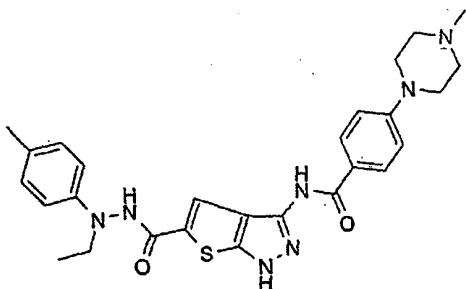
15 **Exemplo 40:** Preparo de N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-
hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-
benzamida



Prepara-se N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28. Rendimento = 18 %. EM: ES m/z = 518 MH+ pico de base.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : observation d'un mélange de rotamères 80 % - 20%: 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 2,22 (s, 3H) ; 2,24 (s, 2,4H) ; 2,28 (s, 0,6H) ; 2,44 (m, 4H) ; de 3,25 à 3,35 (m masqué, 4H) ; 3,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 6,57 (d, J = 7,5 Hz, 0,8H) ; de 6,59 à 6,66 (m, 1,6H) ; 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 0,2H) ; de 6,81 à 6,87 (m, 0,4H) ; 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 0,8H) ; 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 0,2H) ; 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,16 (s, 0,2H) ; 8,22 (0,8H) ; 9,62 (m étalé, 0,2H) ; 10,5 (s, 0,8H) ; 11,1 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m étalé, 1H).

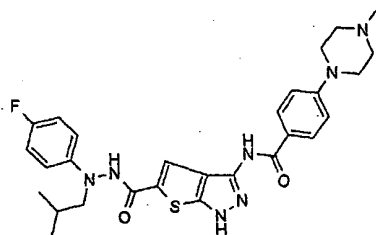
Exemplo 41: Preparo de N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Prepara-se N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28. Rendimento = 3 %. SM: ES m/z = 518 MH+ pico de base.

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm) : 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H) ; 2,20 (s, 3H) ; 2,23 (s, 3H) ; 2,45 (m, 4H) ; de 3,20 à 3,41 (m masqué, 4H) ; 3,49 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 6,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; de 6,96 à 7,04 (m, 4H) ; 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,21 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H) ; 11,25 (m étalé, 1H) ; 13,1 (m étalé, 1H).

10 Exemplo 42: preparo de N-[5-[N'-(4-fluoro-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Prepara-se N-{5-[N'-(4-fluoro-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28. Rendimento = 59 %, SM: ES m/z = 550 MH⁺ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm) : 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,91 (m, 1H) ; 2,22 (s, 3H) ; 2,44 (m, 4H) ; de 3,24 à 3,34 (m parcialmente mascarado, 6H) ; 6,81 (dd, J = 4,5 e 9,0 Hz, 2H) ; de 6,98 à 7,06 (m, 4H) ; 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,21 (s, 1H) ; 10,6 (s, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H) ; 13,0 (m étalé, 1H).

N-(4-fluoro-fenil)-N-isobutil-hidrazina

- 5 Prepara-se N-(4-fluoro-fenil)-N-isobutil-hidrazina conforme exemplo 28.

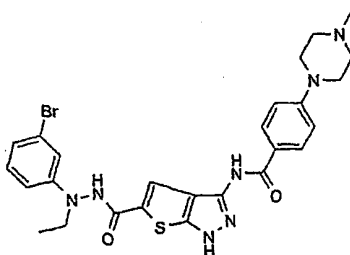
Óleo incolor, 0,62 g (82 %). R_f = 0,34 (AcOEt/ heptano 20/80 (v/v)), LC/EM TA = 2.48 min.

N'-benzidrilideno-N-(4-fluoro-fenil)-N-isobutil-hidrazina

- 10 Prepara-se N'-benzidrilideno-N-(4-fluoro-fenil)-N-isobutil-hidrazina, conforme exemplo 28.

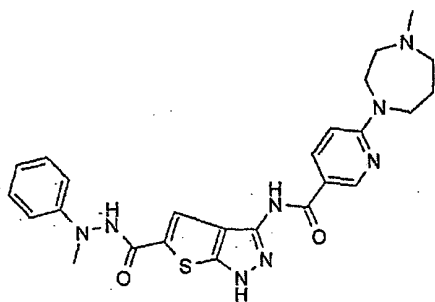
Sólido amarelo, 1,151 g (44 %). R_f = 0,52 (acetona / heptano 3/97 (v/v)), LC/EM TA = 6.03 min, sem ionização . N'-benzidrilideno-N-(4-fluoro-fenil)-N-isobutil-hidrazina fica conforme descrito no exemplo 37.

- 15 Exemplo 43: Preparo de N-{5-[N'-(3-bromo-fenil)-N'-etil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Le N-{5-[N'-(3-bromo-phényl)-N'-éthyl-hydrazinocarbonyl]-1H-thiéno[2,3-c]pyrazol-3-yl}-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzamide est préparé suivant l'exemple 28. Rdt = 5%. SM: ES $m/z=582$ MH^+ pic de base. RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 1,16 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H) ; 2,22 (s, 3H) ; 2,44 (m, 4H) ; de 3,26 à 3,34 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,54 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 6,82 (dd, $J = 2,0$ et 8,0 Hz, 1H) ; 6,89 (dd, $J = 2,0$ et 8,0 Hz, 1H) ; 6,92 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 7,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,16 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 8,24 (s, 1H) ; 10,7 (s, 1H) ; 10,95 (m étalé, 1H) ; 12,95 (m étalé, 1H).

Exemplo 44: Preparo de 6-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-N-[5-N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-nicotinamida



Prepara-se 6-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-N-[5-N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-nicotinamida conforme exemplo 28.

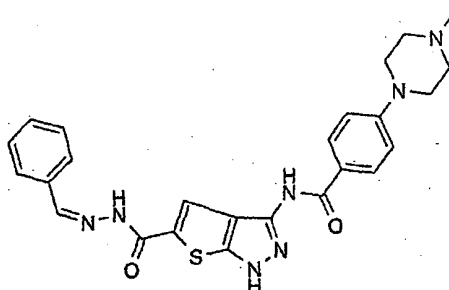
MS: ES $m/z=505$ MH^+ pic de base. RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 1,89 (m, 2H) ; 2,26 (s, 3H) ; 2,47 (m partiellement masqué, 2H) ; 2,61 (m, 2H) ; 3,17 (s, 3H) ; 3,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 3,80 (m, 2H) ; 6,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 6,76 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 6,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H) ; 7,22 (m, 2H) ; 8,15 (dd partiellement masqué, $J = 2,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 8,16 (s, 1H) ; 8,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 10,75 (s, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m, étalé, 1H).

4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzamida

Em um balão de 100 ml introduz-se 4-fluorop benzonitrila (5g, 41 mmol, 1 eq) e 35 ml de dimetilformamida. A essa solução, acrescenta-se a N-metil homo piperazina (5,18 g, 45 mmol, 1,1 eq). A solução é aquecida a uma temperatura próxima de 90 °C durante 36 horas, depois o solvente é

evaporado a seco. O resíduo é diluído com 150 ml de acetato de etila e 30 ml de água. A fase aquosa é extraída com o acetato de etila e as fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio. Após evaporação, purifica-se o óleo residual por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel como, com purificador, um gradiente 0-10 %, metanol / diclorometano ($R_f = 0,2$, metanol / diclorometano 10/90 (v/v)). 4-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-benzonitrila (sólido amarelo) é colocado diretamente em uma mistura de 20 ml de ácido sulfúrico a 98 % e de 2 ml de água. Essa solução laranja é aquecida a uma temperatura próxima de 100 °C, durante 18 horas, depois ela é resfriada e hidrolisada, derramando-a sobre gelo. O pH é reajustado em 9-10 com soda em pastilhas. O precipitado amarelo obtido é filtrado e lavado abundantemente com água, depois secado sob vácuo. Obtém-se assim 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzamida (3,7 g, 38 %) sob a forma de um sólido amarelo que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

Exemplo 45: Preparo de N-[5-(benzilideno-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



Em um balão de 5 ml seco sob argônio, coloca-se N-(5-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (0,150 g, 0,318 mmol, 1 eq), etanol (1 ml) e na seringa benzaldeído (0,048 ml, 0,47 mmol, 1,3 eq). São acrescentados à suspensão duas gotas de ácido clorídrico 5N. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 50 °C, durante 3 horas, depois o solvente é evaporado e o resíduo é colocado diretamente sobre uma coluna de sílica-gel neutralizada. A purificação é feita com uma mistura metanol / diclorometano (10 / 90 em volumes). O produto obtido é diretamente adicionado a uma mistura de 1 ml de tetrahydrofurano e 0,5 ml de ácido clorídrico 5N. O precipitado obtido é filtrado, lavado com água e secado. Obtém-se N-[5-(benzilideno-

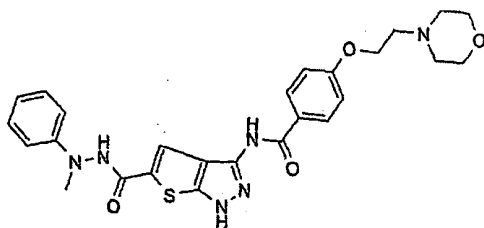
hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida sob a forma de um sólido branco (0,029 g, 16 %). EM:ES m/z = 488 MH⁺ pico de base.

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm) : 2,53 (s partiellement masqué, 3H) ; 2,87 (m, 4H) ; 3,47 (m, 4H) ; 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; de 7,39 à 7,49 (m, 3H) ; 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,28 (s, 1H) ; 8,39 (s, 1H) .

5 N-(5-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

Em um balão de 15 ml, introduz-se 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila (0,5 g, 1,03 mmol, 1eq), etanol (2 ml) e acrescenta-se uma solução 1M de hidrazina (3,09 ml, 3,09 mmol), assim como 2 ml de hidrazina mono-hidrato. A mistura reacional é agitada ao refluxo durante 5 horas, depois o solvente é evaporado e o resíduo é retomado na água. O precipitado branco é filtrado, lavado com água, depois secado a uma temperatura próxima de 80 °C sob vácuo. Obtém-se assim N-(5-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (0,15 g, 49 %), R_f = 0,32 (metanol / diclorometano 10 / 90 (v/v)), que é utilizado diretamente na etapa seguinte. Pode-se obter 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila por desproteção do 1-(1-etóxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila, conforme exemplo 28.

20 **Exemplo 46:** Preparo de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida



Prepara-se N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno

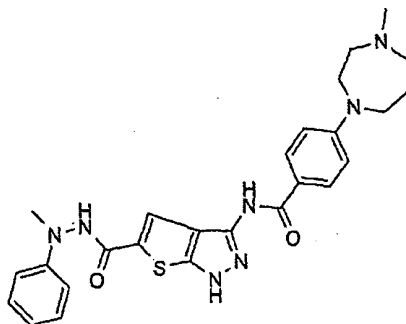
[2,3-c] pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida, conforme exemplo 28. (Intermediário etoxi etila: LC/EM TA = 3.10 min., MH+ 593.5). A purificação do intermediário é feita sobre sílica-gel com, como purificador uma mistura metanol / diclorometano (10 / 90 em volumes). O tratamento da etapa de desproteção é feito da seguinte forma: a mistura reacional é tratada com água, depois extraída com 5 ml de acetato de etila. A fase aquosa é basificada com soda 5N, depois extraída de novo com acetato de etila (2 x 5 ml). Essa fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, depois concentrada a seco. O sólido amarelo obtido é triturado com heptano. Após filtragem do sólido, este é secado sob vácuo para dar N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida, 0,192 g (40 % para daus etapas). SM:ES m/z = 521 MH+ pico de base.

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,48 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 3,17 (s, 3H) ; 3,58 (m, 4H) ; 4,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,00 à 7,10 (m, 3H) ; 7,22 (t large, J = 8,0 Hz, 2H) ; 8,05 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 8,16 (s large, 1H) ; 10,75 (s large, 1H) ; 10,9 (m très étalé, 1H) ; 12,9 (m très étalé, 1H) .

4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida

Em um balão de 250 ml, introduz-se carbonato de potássio (15,1 g, 109 mmol, 3 eq), acetonitrila (73 ml), depois 4-hidroxi-benzamida (5 g, 36,5 mmol, 1 eq). A suspensão é agitada durante 30 minutos antes da adição do cloridrato da 4-(2-cloro-etil)-morfolina (8.82 g, 47 mmol, 1,3 eq). A essa suspensão, são acrescentados 10 ml de dimetilformamida, depois a mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 40 °C, durante 16 horas. Evapora-se então o solvente, depois se dilui com água, e extrai-se com diclorometano. A fase aquosa é acidificada com o ácido clorídrico 5N e reextraída ao diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio, depois concentradas a seco sob vácuo. Obtém-se assim 4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida 2,17 g (23 %) sob a forma de um sólido branco que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

Exemplo 47: Preparo de 4-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida.



Prepara-se 4-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida, conforme exemplo

5 28. SM:IE $m/z = 503$ M+. $m/z = 382$

RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

d_6 , δ em ppm) : 1,90 (m, 2H) ; 2,26 (s, 3H) ; 2,45 (m, 2H) ; 2,62 (m, 2H) ; 3,17 (s, 3H) ; 3,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 3,59 (m, 2H) ; de 6,73 à 6,79 (m, 3H) ; 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H) ; 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H) ; 8,16 (s, 1H) ; 10,7 (s, 1H) ; 10,8 (m étalé, 1H) ; 12,9 (m étalé, 1H). Le 4-(4-méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-benzamide est décrit à l'exemple 44.

Análises por LC/EM

As análises LC/EM foram feitas sobre um aparelho Micromass modelo LCT ligado a um aparelho HP 1100. A abundância dos produtos foi medida com o auxílio de um detector com barra de diodos HP G1315A em
10 uma faixa de onda de 200-600 nm e um detector de dispersão de luz Sedex 65. A aquisição dos espectros de massas foi realizada em uma faixa de 180 a 800 unidades de massa atômica. Os dados foram analisados, utilizando-se o soft Micromass MassLynx. A separação foi feita em uma coluna Hypersil Gold de Thermo C18 50 x 3 mm, partículas de 3 μm , purificando-se por um
15 gradiente linear de 5 a 95 % de acetonitrila contendo 0,1 % (v/v) de ácido fórmico na água contendo 0,1 % (v/v) de ácido fórmico em 5 min a uma vazão de 0,8 ml/min/ O tempo total de análise, incluindo o período de reequilíbrio da coluna, é de 7 min. Os espectros EM foram realizados em eletrospray (ES^+/ES^-) sobre um aparelho Platform II (Micromass). Os principais íons

observados são descritos.

Purificação por LC/EM

Os produtos podem ser purificados por LC/EM, utilizando-se um sistema Waters Fractions Lynx composto de uma bomba de gradiente Waters modelo 600, de uma bomba de regeneração Waters modelo 515, de uma bomba de diluição Waters Reagent Manager, de um auto-injetor Waters modelo 2700, de duas válvulas Rheodyne modelo LabPro, de um detector com barra de diodos Waters modelo 996, de um espectrômetro de massa Waters modelo ZMD e de um coletor de frações Gilson modelo 204. O sistema é controlado pelo soft Waters Fractions Lynx. Antes da purificação, as amostras são preparadas da seguinte forma: cada amostra é solubilizada no dimetil sulfóxido a uma concentração próxima de 60 mg/ml e injetada à razão de 1 ml por injeção.

Método A: a separação é feita alternadamente em duas colunas Waters Symmetry (C18, 5 μ M, 19 x 50 mm), uma coluna estando em curso de regeneração por uma mistura água/ acetonitrila 95/5 (v/v), contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoro acético, enquanto que a outra coluna estava em curso de separação. A purificação das colunas é conduzida, utilizando-se um gradiente linear em 11 minutos de 20 a 95 % de acetonitrila, contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoro acético, a uma vazão de 10 ml/min. À saída da coluna de separação o fluxo de solvente é dividido por um sistema LC Packing Accurate: um milésimo do efluente diluído por metanol a uma vazão de 0,5 ml/min e enviado para detectores, à razão de 75 % para o detector de barras de diodos, e os 25 % restantes para o espectrômetro de massa. O resto do efluente (999/1000) é enviado para o coletor de frações onde o fluxo é eliminado quando a massa do produto esperado não é detectada pelo Fractions-Lynx. As fórmulas moleculares dos produtos esperados são fornecidas ao FractionsLynx que aciona a coleta do produto, quando o sinal de massa detectado corresponde ao íon $[M+H]^+$ e/ou ao $[M+Na]^+$. Em certos casos, dependendo dos resultados de LC/EM analítico, quando um íon intenso correspondente a $[M+2H]^{++}$ tiver sido detectada, o valor correspondente à metade das massa molecular calculada (PM/2) é também fornecido ao Fracti-

onsLynx. Nessas condições, a coleta é também acionada quando o sinal de massa do íon $[M+2H]^{++}$ e/ou $[M+Na+H]^{++}$ são detectados. Os produtos são coletados em tubo de vidro regulado. Após coleta, os solventes são evaporados, em evaporadores centrífugos Savant AES 2000 ou Genevac HT8 e as

5 massas de produtos são determinadas por pesagem dos tubos após evaporação dos solventes. Alternativamente, os solventes são evaporados a seco em um evaporador rotativo sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. Cad produto obtido é analisado por LC/EM.

Método A': a separação é feita do mesmo modo que o método A,

10 a purificação das colunas é feita com um gradiente linear em 11 minutos de 5 a 95 % de acetonitrila contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético na água, contendo),07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, a uma vazão de 10 ml/min.

Método B: a separação é feita sobre uma coluna Waters SunFire

15 (C18, 5 μ M, 30 x100 mm). A purificação é conduzida, utilizando-se um gradiente linear em 11 minutos de 5 a 95 % de acetonitrila, contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético na água contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, a uma vazão de 30 ml/min. ~saída da coluna de separação, o fluxo de solvente é dividido por um sistema LC Packing Accurate: um décimo milésimo do efluente diluído por metanol a uma vazão de 1 ml/min e enviado para os detectores, à razão de 75 % para o detector de barras de diodos, e os 25 % restantes par o espectrômetros de massa. O resto do efluente (9999/10000) é enviado para o coletor de frações onde o fluxo é eliminado quando a massa do produto esperado não é detectada pelo FractionsLynx.

20 As fórmulas molecular es dos produtos esperados são fornecidas ao FractionsLynx que aciona a coleta do produto, quando o sinal de massa detectado corresponde ao íon $[M+H]^+$ e/ou ao $[M+Na]^+$. Em certos casos, dependendo dos resultados de LC/EM analítico, quando um íon intenso correspondente a $[M+2H]^{++}$ tiver sido detectado, o valor correspondente à metade da massa

25 molecular calculada (MW2) é também fornecido ao FractionsLynx. Nessas

30 condições, a coleta é também acionada quando o sinal de massa do íon $[M+2H]^{++}$ e/ou $[M+Na+H]^{++}$ são detectados. Os produtos são coletados em

tubo de vidro. Após coleta, os solventes são evaporados, em um evaporador centrífugo Jouan RC1010. Alternativamente, os solventes são evaporados a seco em um evaporação rotativo sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40 °C. Cada produto obtido é analisado por LC/EM.

- 5 O resíduo seco é retomado por metanol e de novo evaporado, levando a produtos secos sob a forma de pó.

Método B': a separação é feita do mesmo modo que o método B, a purificação das colunas é feita com um gradiente linear em 11 minutos de 10 a 95 % de acetonitrila contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoro acético na
10 água contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoro acético, a uma vazão de 30 ml/min.

Os produtos, de acordo com a invenção, podem estar sob a forma não quiral, ou racêmica, ou enriquecida em um estereoisômero, ou enriquecida em um enantiômero; e podem eventualmente ser salificados.

- 15 Um produto, de acordo com a invenção, poderá ser utilizado para a fabricação de um medicamento útil para tratar um estado patológico, em particular um câncer.

A presente invenção se refere também às composições terapêuticas, contendo um composto, de acordo com a invenção, em associação
20 com um excipiente farmacologicamente aceitável, segundo o modo de administração escolhido. A composição farmacêutica pode se apresentar sob a forma sólida, líquida ou de lipossomas.

Dentre as composições sólidas, podem ser citados pós, cápsulas, comprimidos. Dentre as formas orais, podem-se incluir as formas sólidas
25 protegidas face ao meio ácido do estômago. Os suportes utilizados para as formas sólidas são constituídos notadamente de suportes minerais como os fosfatos, os carbonatos ou de suportes orgânicos como a lactose, as celulosas, o amido ou os polímeros. As formas líquidas são constituídas de soluções de suspensões ou de dispersões. Elas contêm como suporte dispersivo
30 seja a água, seja um solvente orgânico (etanol, NMP ou outros) ou de misturas de agentes tensoativos e de solventes ou de agentes complexantes e de solventes.

As formas líquidas serão, de preferência, injetáveis e, dessa forma, terão uma formulação aceitável para essa utilização.

Vias de administração por injeção aceitáveis incluem as vias intravenosa, intra-peritoneal, intramuscular e subcutânea, a via intravenosa sendo preferida.

A dose administrada dos compostos da invenção será adaptada pelo médico em função da via de administração do paciente e do estado deste.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em mistura com outros anticancerígenos. Dentre as associações possíveis, podem-se citar:

- . os agentes alquilantes e notadamente ciclofosfamida, melfalan, ifosfamida, clorambucil, bu-sulfan, tiotepa, predimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozololida, procarbazida e hexametil melamina;

- . os derivados da platina, como notadamente a cisplatina, a carboplatina ou a oxaliplatina;

- . os agentes antibióticos, como notadamente bleomicina, a mitomicina, a dactinomicina;

- . os agentes antimicrotúbulos, como notadamente a vinblastina, a vincristina, a vindesina, a vinorelbina, os taxóides (paclitaxel e docetaxel);

- . as antraciclinas, como notadamente a doxo-rubicina, a daunorubicina, a idarubicina, a epi-rubicina, a mitoxantrona, a losoxantrona;

- . os agentes inibidores de topoisomerasas dos grupos I e II, tais como a etoposida, a teniposida, a amsacrina, o irinotecan, o topotecan e o tomudex;

- . as fluoropirimidinas, tais como a 5-fluorouracila, a UFT, a floxuridina;

- . os análogos de citidina, tais como a 5-azacitidinam, a citarabina, a gemcitabina, a 6-mercaptopurina, a 6-tioguanina;

- . os análogos de adenosina, tais como a pentostatina, a citarabina ou o fosfato de fludarabina;

- . o metotrexato e o ácido folínico;
- . as enzimas e compostos diversos, tais como a L-asparaginase, a hidroxiuréia, o ácido trans-retinóico, a suramina, a dexrazoxana, a amifostina, a herceptin, assim como os hormônios estrogênicos, androgênicos;
- 5 . os agentes antivasculares, tais como os derivados da combretastatina ou da colchicina e suas prodrogas.

Também é possível associar aos compostos da presente invenção um tratamento por radiações. Esses tratamentos podem ser administrados simultaneamente, separadamente, seqüencialmente. O tratamento será
10 adaptado pelo médico em função da doença a tratar.

A progressão do ciclo celular é freqüentemente gerada por quinases ciclina dependentes (CDK) que são ativadas por uma interação com proteínas pertencentes à família das ciclinas, ativação que termina pela fosforilação de substratos e finalmente pela divisão celular. Além dos inibidores
15 endógenos das CDK que são ativadas (família das INK4 e KIP/CIP) regulam, de forma negativa a atividade das CDK. O crescimento das células normais é devido a uma balança entre os ativadores de CDK (as ciclinas) e os inibidores endógenos de CDK. Em vários tipos de cânceres, a expressão ou atividade aberrante de vários desses reguladores do ciclo celular foi descrita.

20 A ciclina E ativa a quinase Cdk2 que age em seguida para fosforilar a proteína pRb (proteína de retinoblastoma) resultante em um engajamento na divisão celular irreversível e uma transição para a fase S (PL Too good, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6); 487-498. A quinase CDK2 e a CDK3 são necessárias para a progressão na fase G1 e a entrada
25 em fase S. Quando da formação de complexo com a ciclina E, elas mantêm a hiperfosforilação de pRb para auxiliar a progressão da fase G1 em fase S. Nos complexos com a Ciclina A, CDK2 exerce um papel na inativação de E2F, e é necessária para a transição da fase S (TD. Davies et al. (2001) Structure 9, 389-3).

30 O complexo CDK1/ciclina B regula a progressão do ciclo celular entre a fase G2 e a fase M. A regulação negativa do complexo CDK/Ciclina B impede as células normais de entrarem em fase S, antes que a fase G2 te-

nha sido correta e completamente concluída. (K.K. Roy and E.A. Sausville Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1669-1687.

Um nível de regulação da atividade das CDK existe. Os ativadores de ciclina dependentes quinase (CAK) têm uma ação positiva de regulação das CDK. CAK fosforila as CDK sobre o resíduo treonina para tornar a enzima alvo totalmente ativa.

A presença dos defeitos nas moléculas que intervêm sobre o ciclo celular acarreta a ativação das CDK e a progressão do ciclo, é normal querer inibir a atividade das enzimas CDK para bloquear o crescimento celular das células cancerosas.

Numerosas proteínas implicadas na segregação dos cromossomos e a ligação do fuso foram identificadas no *lêvedo* e na *drosofila*. A desorganização dessas proteínas leva à não segregação dos cromossomos e a fusos monopolares ou desorganizados. Dentre essas proteínas, certas quinases, das quais Aurora e Ipl1, provenientes respectivamente de *drosofila* e de *S. Cerevisiae*, são necessárias para a segregação dos cromossomos e a separação do centrôssoma. Um análogo humano de Ipl1 de *lêvedo* foi recentemente clonado e caracterizado por diferentes laboratórios. Essa quinase, denominada Aurora 2, STK15 ou BTAL pertence à família das quinases com serina/treonina. Bischoff et al. mostraram que Aurora 2 é oncogênica e é amplificada nos cânceres colo-retais humanos (EMBO J, 1998k n17, 3052-3065). Foi também exemplificado nos cânceres, implicando tumores epiteliais, tais como o câncer do seio.

Tie-2 (TEK) é um membro de uma família de receptores com tirosina quinase, específico das células endoteliais. Tie2 é o primeiro receptor com atividade tirosina quinase do qual se conhece, ao mesmo tempo o agonista (angiopoietina 1 ou Ang 1) que estimula a autofosforilação do receptor e a sinalização celular [S.Davis et al (1996) Cell 87, 1161-1169] e a antagonista (angiopoietina 2 ou Ang2) [P.C.Maisonpierre et al. (1997) Science 277, 55-60]. A angiopoietina 1 pode sinergizar com o VEGF nos últimos estágios da neoangiogênese [Asahara T. Circ. Res. (1998) 233-240]. As experiências de knock-out e as manipulações transgênicas da expressão de

Tie 2 ou de Ang1 levam a animais que apresentam defeitos de vascularização [D.J. Dumont et (1994) *Genes Dev.* 8, 1897-1909 et C. Suri (1996) *Cell* 87, 1171-1180]. A ligação de Ang1 a seu receptor leva à autofosforilação do domínio quinase de Tie2 que é essencial para a neovascularização, assim
 5 como para o recrutamento e a interação dos vasos com os perícitos e as células musculares lisas; esses fenômenos contribuem para a maturação e a estabilidade dos vasos novamente formados [P.C. Maisonpierre et al (1997) *Science* 277, 55-60]. Lin et al (1997) *J. Clin. Invest.* 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) *PNAS* 95, 8829-8834, mostraram uma inibição do crescimento e
 10 da vascularização tumoral, assim como uma diminuição das metástases de pulmão, quando de infecções adenovirais ou de injeções do domínio extracelular de Tie-2 (Tek) em modelos de xenoenxertos de tumor do seio e de melanoma.

Os inibidores de Tie2 podem ser utilizados nas situações onde
 15 uma neovascularização é feita de forma inapropriada (isto é, na retinopatia diabética, a inflamação crônica, a psoríase, o sarcoma de Kaposi, a neovascularização crônica devido à degeneração macular, a artrite reumatóide, o hemoangioma infantil e os cânceres).

FAK é uma tirosina quinase citoplasmática que exerce um papel
 20 importante na transdução do sinal transmitido pelas integrinas, família de receptores hetero diméricos da adesão celular. FAK e as integrinas são co-localizadas em estruturas perimembranárias denominadas placas de aderência. Foi mostrado em numerosos tipos celulares que a ativação de FAK, assim como sua fosforilação sobre resíduos tirosina e, em particular, sua
 25 autofosforilação sobre a tirosina 397 eram dependentes da ligação das integrinas a seu ligantes extracelulares e, portanto, induzidas, quando da adesão celular [Kornberg L, et al. *J. Biol. Chem.* 267 (33): 23439-442. (1992)]. A autofosforilação sobre a tirosina 397 de FAK representa um local de ligação para uma outra tirosina quinase, Src, via seu domínio SH2 [Schaller et al.
 30 *Mol. Cell. Biol.* 14: 1680-1688. 1994; Xing et al. *Mol. Cell. Biol.* 5: 413-421. 1994]. Src pode então fosforilar FAK sobre a tirosina 925, recrutando assim a proteína adaptadora Grb2 e induzindo em certas células a ativação da via

ras e MAP quinase implicada no controle da proliferação celular [Schlaepfer et al. Nature; 372: 786-791.1994; Schlaepfer et al. Prog. Biophy. Mol. Biol. 71: 435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J.Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. A ativação de FAK pode também induzir a via de sinalização jun NH2-terminal quinase (JNK) e resultar na progressão das células para a fase G1 do ciclo celular [Oktay et al., J. Cell. Biol. 145: 1461-1469. 1999]. Fosfatodilinositol-3-OH quinase (PI3-quinase) se liga também à FAK sobre a tirosina 397 e essa interação poderia ser necessária à ativação de PI3-quinase [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling et al. J.Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. O complexo FAK/Src fosforila diferentes substratos como a paxilina e p130CAS nos fibroblastos [Vuori et al. Mol., Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Os resultados de numerosos estudos sustentam a hipótese que os inibidores de FAK poderiam ser úteis no tratamento do câncer. Estudos sugeriram que FAK pode exercer um papel importante na proliferação e/ou na sobrevivência celular *in vitro*. Por exemplo, nas células CHO, certos autores demonstraram que a superexpressão de p15FAK leva a uma aceleração da transição G1 a S, sugerindo que p125FAK favorece a proliferação celular [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. Outros autores mostraram que células tumorais tratadas com oligonucleotídeos anti-sentido de FAK perdem sua adesão e entram em apoptose (Xu et al, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Foi também demonstrado que FAK promove a migração das células *in vitro*. Assim, fibroblastos deficientes para a expressão de FAK (ratos knockout para FAK) apresentam uma morfologia arredondada, deficiências de migração celular em resposta a sinais quimiotáticos e esses defeitos são suprimidos por uma reexpressão de fAK [DJ. Sieg. et al., J. Cell Science. 112:2677-91. 1999]. A superexpressão do domínio C-terminal de FAK (FRNK) bloqueia o estiramento das células aderentes e reduz a migração celular *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. A superexpressão de FAK em células CHO, COS ou em células de astrocitoma humano favorece a migração das células. A implicação de FAK na promoção da proliferação e da migração das células em numerosos tipos

celulares in vitro sugere o papel potencial de FAK nos processos neoplásicos. Um estudo recente demonstrou efetivamente o aumento da proliferação das células tumorais in vivo após indução da expressão de FAK em células de astrocitoma humano [Cary L.A. et al. J. Cell Sci. 109: 1787-94. 1996; Wang D et al. J. Cell Sci. 113: 4221-4230.2000]. Além disso, estudos imuno-histoquímicos de biópsias humanas demonstram que FAK era superexpresso nos cânceres da próstata, do seio, da tireóide do cólon, do melanoma, do cérebro e do pulmão, o nível de expressão de FAK estando diretamente correlacionado com os tumores que apresentam o fenótipo o mais agressivo [Weiner TM, et al. Lancet. 342 (8878): 1024-1025. 1993; Owens et al. Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K et al. Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D et al. J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

KDR (Kinase Insert Domain Receptor) também denominada VEGF-R2 (vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) é expressa unicamente nas células endoteliais. Esse receptor se fixa no fator de crescimento angiogênico VEGF, e serve assim de mediador a um sinal transducional via a ativação de seu domínio quinase intracelular. A inibição direta da atividade quinase de VEGF-R2 permite reduzir o fenômeno de angiogênese em presença de VEGF exógeno (vascular Endothelial Growth Factor: fator de crescimento vascular endotelial) (Strawn et al. Cancer Research, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Esse processo foi demonstrado notadamente com o auxílio de mutantes VEGF-R2 (Millauer et al. Cancer Research, 1996, vol. 56, p.1615-1620). O receptor VEGF-R2 parece não ter nenhuma outra função no adulto que aquela ligada à atividade angiogênica do VEGF. Por conseguinte, um inibidor seletivo da atividade quinase do VEGF-R2 só deveria demonstrar pouca toxicidade.

Além desse papel central no processo dinâmico angiogênico, resultados recentes sugerem que a expressão de VEGF contribui para a sobrevivência das células tumorais após quimio-e radioterapias, sublinhando a sinergia potencial de inibidores de KDR com outros agentes (Lee et al. Cancer Research, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Protocolos experimentais sobre os testes biológicos

1. Aurora 1 e Aurora 2

O efeito inibidor de compostos face às quinases Aurora 1 e Aurora 2 é determinado por um teste enzimático, utilizando uma detecção de radioatividade.

A atividade quinase de Aurora 1 e Aurora 2 é avaliada pela fosforilação do substrato Numa-histidina em presença de ATP radiomarcado ($[^{33}\text{P}]\text{ATP}$), utilizando placas 96 cavidades Flash plate, onde o níquel-quelato é fixado na superfície da microplaca. A quantidade de fosfato ^{33}P incorporado ao substrato NuMA é proporcional à atividade da enzima Aurora 1 ou Aurora 2.

Proteínas

As proteínas são produzidas no laboratório de produção de proteínas do grupo Sanofi-Aventis.

Aurora 1: complexo recombinante Aurora-B/INCENP-C3, purificado a aproximadamente 50 % cuja extremidade N-terminal de Aurora B foi marcada à histidina.

Aurora 2: proteína recombinante total, compreendendo uma parte histidina em N-terminal, foi expressa em E.coli e purificada a mais de 82 %.

NuMA (proteína Nuclear que se associa com o aparelho mitótico): fragmento de 424 ácidos aminos, expresso em E.coli, cuja extremidade N-terminal foi marcada à histidina e utilizada como substrato para as duas enzimas Aurora.

Protocolo:

As microplacas utilizadas são placas Flash-Plate, 96 cavidades, níquel-quelato (perkin Elmer, modelo SMP107).

Os produtos a avaliar são incubados em um volume reacional de 100 μl por cavidade, em presença de 10 nM de Aurora 1 ou Aurora 2, 500 nM de substrato NuMA em um tampão composto de 50 mM de Tris/HCl (pH 7.5), 50 mM NaCl, 5 mM MgCl_2 (Aurora-B) ou 10 mM MgCl_2 (Aurora A) e 1 mM de DTT, a 37 °C.

Em cada cavidade, 80 µl do tampão de incubação enzima/ substrato são distribuídos, depois 10 µl do produto a avaliar, em concentrações variáveis. A reação é iniciada por adição de 1 µM de ATP final contendo 0.2 µCi de [³³P]ATP (10 µl). Após 30 minutos de incubação, a reação é parada por simples eliminação do tampão reacional e cada cavidade é lavado duas vezes com 300 µl do tampão Tris/HCl. A radioatividade é então medida em cada cavidade com o auxílio de um aparelho de cintilação, modelo Packard, Top Count.

A atividade enzimática controle de Aurora é expressa pelo número de corte por minuto obtido em 30 minutos após dedução do ruído de fundo (mistura reacional não contendo a enzima). A avaliação dos diversos produtos testados é expressa em percentagem de inibição da atividade Aurora em relação ao controle.

2. CDK2/ciclina E:

Purificação do complexo CDK2/Ciclina E-(His)₆ por IMAC (Immobilized Metal Affinity Chromatography)

Dois baculovírus recombinantes portando as seqüência humanas codificando respectivamente para CDK2 e a Ciclina E (esta comportando um tag hexa-histidina em C terminal) são utilizados para co-infectar células de inseto Sf21. Dois a três dias após o começo da co-infecção, as células são coletadas por centrifugação, depois conservadas a -40 °C até sua utilização. Após descongelamento e lise mecânica das células, o complexo presente no que flutua de lise é purificado por cromatografia de afinidade sobre Níquel (IMAC) e conservado a -80 °C.

25 Teste Flashplate CDK2/Ciclina E em formato 96 cavidades

Um formato em placas 96 cavidades coatados à estreptavidina é utilizado para testar a atividade dos compostos sobre a atividade quinase de CDK2/Ciclina E.

Para realizar esse teste, o substrato peptídico biotinilado, fragmento da proteína pRb (biotinil-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKKGSTTR-OH) é solubilizado à concentração de 1 mM em tampão quinase (HEPES / NaOH 50 mM, NaCl 1

mM, MgCl_2 5 mM, pH 7.5), a fim de constituir uma solução-estoque conservada a -20°C sob a forma de alíquotas de 110 μl . No dia da experiência, uma alíquota dessa solução é descongelado e diluído em tampão quinase, contendo 1 mM de Ditioneitol, acrescentado ao tampão extemporaneamente, a fim de obter uma concentração de 14.3 μM . 70 μl dessa solução são acrescentados em cada cavidade da Flashplate, a fim de obter uma concentração final em substrato de 10 μM , quando da reação enzimática conduzida no volume final do meio reacional de 100 μl (cf. a seguir).

Diluições intermediárias de inibidores (produtos da invenção) a diferentes concentrações são preparadas no DMSO a partir de soluções estoque a 10 mM em tubos separados. Fazem-se assim diluições a 1000 μM , 333.3 μM , 111.1 μM , 37.03 μM , 12.35 μM , 4.11 μM , e 1.37. Um μl de cada uma dessas soluções (ou 1 μl de DMSO para os controles) é transferido nos cavidades da placa de teste.

Em cada cavidade, são em seguida acrescentados 19 μl de uma solução de uma mistura de adenosintrifosfato (ATP) e de ATPy^{33}P no tampão quinase à concentração de 5,26 μM de ATP total e de 52,6 $\mu\text{Ci/ml}$ de ^{33}P . A reação enzimática é desencadeada por adição de 10 μl por cavidade de uma solução de CDK2/Ciclina E a 200 nM no tampão quinase, contendo 1 mM de ditioneitol (ou 10 m de ditioneitol (ou 10 μl de tampão quinase contendo 1 mM de ditioneitol para os brancos reacionais).

Após adição de cada um dos reagentes, o volume final de cada cavidade é de 100 μl , a concentração final de substrato é de 10 μM , as concentrações finais em inibidores são de 10 μM , 3,33 μM , 1,11 μM , 0,37 μM , 0,123 μM , 0,041 μM e 0,014 μM (segundo a concentração da diluição intermediária), a concentração final em ATP é de 1 μM , a quantidade final de ^{33}P é de 1 $\mu\text{Ci/cavidade}$, a concentração final de complexo CDK2/Ciclina E é de 20 nM.

Após a adição de todos os reagentes, a placa de teste incubada a 30°C sob agitação orbital a 650 rpm.

Quando a incubação é concluída, a placa é lavada três vezes por 300 μl por cavidade de PBS (Phosphate Buffered Saline, pH = 7,4, sem

cálcio, nem magnésio, referência 10010-015, Gibco BRL). A incorporação de ^{33}P ao peptídeo é quantificada por contagem por cintilação com um aparelho Packard Topcount.NXT. A atividade inibidora dos produtos da invenção é avaliada por medida da concentração de inibidor, permitindo uma diminuição da atividade enzimática de 50 % (CI50).

3. Tie2

A sequência codificante de Tie2 humano correspondente aos ácidos aminados do domínio intracelular 776-1124 foi gerada por PCR, utilizando-se o cDNA isolado de placenta humana como modelo. Essa sequência foi introduzida em um vetor de expressão baculovirus pFastBacGT sob a forma de proteína de fusão GST.

O efeito inibidor das moléculas é determinado em um teste de fosforilação de PLC por Tie2 em presença de GST-Tie2 purificada a aproximadamente 80 % de homogeneidade. O substrato é composto dos fragmentos SG2-SH3 da PLC expressa sob a forma de proteína de fusão GST.

A atividade quinase de Tie 2 é medida em um tampão MOPS 20 mM pH 7.2, contendo 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 10 mM de glicerofosfato. Em uma placa 96 cavidades FlashPlate mantida sobre gelo, deposita-se uma mistura reacional composta de 70 μl de tampão quinase contendo 100 ng de enzima GST-Tie2 por cavidade. Em seguida 10 μl da molécula a testar diluída em DMSO a uma concentração de 10 % máximo são acrescentados. Para uma concentração determinada, cada medida é feita em quatro exemplares. A reação é iniciada, acrescentando-se 20 μl de solução, contendo 2 μg de GST-PLC, 2 μM de ATP frio e 1 μCi de ^{33}P [ATP]. Após 1 hora de incubação a 37 °C, a reação é parada, acrescentando-se 1 volume (100 μl) de EDTA a 200 nM. Após eliminação do tampão de incubação, as cavidades são lavadas três vezes com 300 μl de PBS. A radioatividade é medida sobre um MicroBeta 1450 Wallac.

A inibição da atividade Tie2 é calculada e expressa em percentagem de inibição em relação à atividade controle determinada na ausência de composto.

Atividade dos produtos preparados:

A atividade dos produtos foi determinada por medida da inibição da atividade de Aurora 1, Aurora 2, CDK2 e Tie2. Os resultados são dados na tabela 1, a seguir (IC50, nM):

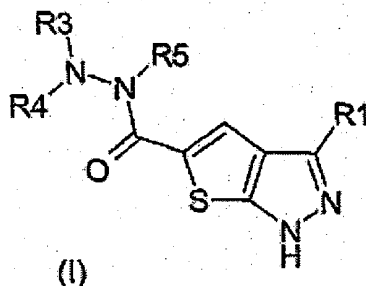
Exemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
1	8	8	177	117
2	9	9	97	92
3	31	45	471	192
4	6	28	508	115
5	33	28	664	75
6	14	20	579	230
7	16	17	428	186
8	29	8	134	252
9	131	157	65	820
10	102	46	92	367
11a	178	31	156	520
11b	216	73	77	704
12a	128	31	126	564
12b	151	68	40	218
13a	141	23	151	679
13b	182	85	49	324
14a	158	19	166	737
14b	148	44	46	425
15a	114	12	210	623
15b	329	37	82	393
16a	992	301	942	3213
16b	936	606	301	2007
17a	59	7	175	482
17b	335	35	93	230
18a	122	14	181	624
18b	287	50	96	388
19	304	26	239	888

Exemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
20a	190	70	347	842
20b	155	75	109	369
21a	55	14	122	430
21b	160	34	82	301
22a	147	81	717	2212
22b	956	762	703	3190
23a	199	65	143	431
23b	259	101	138	543
24	288	49	1486	1027
25	249	25	317	328
26	42	23	75	175
27	51	31	669	294
28	6	2	132	106
29	28	11	585	163
30	12	6	221	128
31	96	26	275	3063
32	25	4	109	38
33	13	5	100	8
34	13	5	1581	38
35	4	4	121	29
36	9	5	1924	6
37	32	20	54	56
38	21	4	214	58
39	15	27	53	22
40	11	17	105	25
41	15	25	294	44
42	24	6	1122	61
43	5	1	32	8
44	21	6	201	107
45	33	21	146	29

Exemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
46	12	6	100	275
47	8	5	289	75

REIVINDICAÇÕES

1. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral apresentada a seguir:



em que:

- 5 (I) R₁ é independentemente selecionado no grupo constituído por NHCO(R₂), -NHCONH(R₂), -NHCOO(R₂), em que R₂ é independentemente selecionado no grupo constituído por -H, -(C₁-C₂₄)alquila, -(C₃-C₉) cicloalquila, -(C₃-C₉) cicloalquileno, heterocicloalquila, heterocicloalquileno, arila, heteroarila, (C₁-C₆) alquil-arila, -(C₁-C₆)alquil-heteroarila, -aril-(C₁-C₆)alquila, heteroaril-(C₁-C₆) alquila, eventualmente substituídos;
- 10

- (II) cada um dos R₃, R₄ e R₅ é independentemente selecionado no grupo constituído por H, -(C₁-C₆)alquila, -(C₁-C₆) alquil-arila, (C₁-C₆) alquil-heteroarila, -arila, -heteroarila, eventualmente substituídos, ou bem [(R₃ e R₄) ou (R₃ e R₅)] são ligados entre si para formar um heterociclo mono ou bicíclico, saturado ou insaturado, compreendendo de 2 a 10 cadeias carbonadas e de 1 a 5 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S, eventualmente substituído, ou para formar um grupamento N=CH-arila, esse arila sendo eventualmente substituído.
- 15

2. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₅ é H.
- 20

3. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₄ é H.

4. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₄ é metila ou etila.

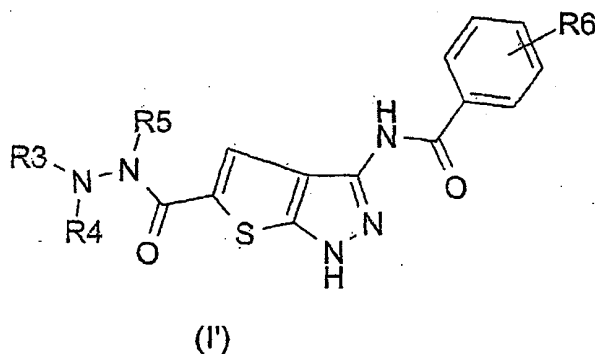
5. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₃ e R₄ formam com o nitrogênio ao qual são ligados, um hete-
- 25

rociclo de 5 a 6 cadeias contendo, além disso, se for o caso, um átomo de N, O, ou S, eventualmente substituído.

6. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 é NHCO(R2), R2 sendo tal como definido na reivindicação 1.

5 7. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R3 é arila ou heteroarila, -(C₁-C₆) alquil-arila ou -(C₁-C₆)alquil-heteroarila, eventualmente substituído.

8. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula (I'):



10 em que:

-cada um dos grupamentos R3, R4 e R5 são tais como definidos nas reivindicações 1 a 7,

15 -R₆ é escolhido dentre o grupo constituído pelo halogênio, (C₁-C₃) alquila-NR₇R₈, (C₁-C₆)alcóxi, (C₀-C₃)alquila-heterociclo, (C₀-C₃)alquila-arila, (C₀-C₃) alquila heteroarila, (C₀-C₃) alquila-cicloalquila, em que os ciclos são eventualmente substituídos por um ou vários substituintes (C₁-C₃) alquila, halogênio, alcóxi, e em que R₇ e R₈ são independentemente selecionados no grupo constituído por-H, (C₀-C₃) alquila, arila, (C₁-C₃) alquila-N-[(C₀-C₃) alquila]₂.

20 9. Produto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R₆ é em posição 3 ou 4.

10. Produto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R₆ é (C₀-C₃) alquila-heterociclo, esse heterociclo sendo eventualmente substituído por um ou vários substituintes (C₁-C₃) alquila, halogênio,
25 alcóxi.

11. Produto, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que arila e heteroarila são cada um independentemente escolhidos dentre fenila, piridila, indolila, benzimidazolila, pirazolila, tienila e pirrolila, eventualmente substituído.

5 12. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é escolhido dentre:

5-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida,

10 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida,

N-[5-(N'-ciclohexil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida,

N-[5-(N'-benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida,

15 N-[5-[N'-(2-etil-fenil-hidrazino-carbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida,

N-[5-[N'-(2-flúor-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

20 4-metóxi-N-[5-(N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida.

N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida,

4-Bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida,

25 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil-benzamida,

4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida,

30 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida,

4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida,

- 4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida;
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida,
- 5 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida,
- N-[5-[N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-il metil)-benzamida;
- 10 N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 4-dietilaminometil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida; trifluoro-acetato,
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-dietilamino metil)-benzamida,
- 15 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-il metil)-benzamida,
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida,
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida,
- 20 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida,
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida,
- 25 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida,
- 4-azetidin-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida,
- 4-[[2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida;
- 30 N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-[[2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-benzamida,

N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida

N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida,

5 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida

N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida,

10 4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida,

N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-[(2-dietil amino-etilamino)-metil]-benzamida,

15 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-(5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il) benzamida,
4-[(diisopropilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida; trifluoroacetato,

N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida,

20 4-Metóxi-N-[5-(N'-piridin-2-il-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida,

N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-[5-(N'-Benzil-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

25 N-(Piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil amino]-1H-tieno[2,3c] pirazol-5 carboxamida,

N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

30 N-[5-(N'-Etil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-[5-(N'-Benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-[5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-{5-[N'-(4-Cloro-fenil)-N'-ciclobutil metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

5 N-{5-[N'-Etil-N'-(4-flúor-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-{5-[N'-4-flúor-fenil)-N'-(2-metóxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

10 N-[5-(N'-Etil-N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-[5-(N'-Etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-[5-(N'-Etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

15 N-{5-[N'-(4-flúor-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-{5-[N'-(3-Bromo-fenil)-N'-etil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

20 6-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-(metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il)]-nicotinamida,

N-[5-(Benzilideno-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

N-[5-[N'-Metil-N'-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida;

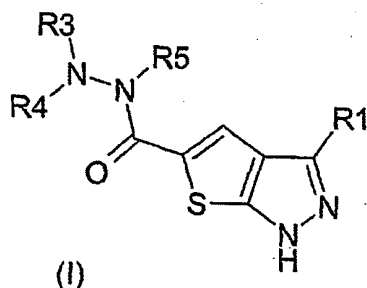
25 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida.

13. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que está sob a forma:

- 30 1) não quirál, ou
2) racêmica, ou
3) enriquecida em um estéreo-isômero, ou
4) enriquecida em um enantiômero;

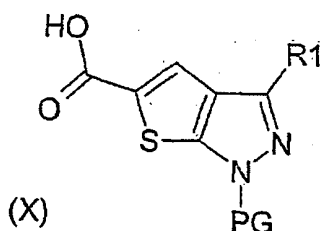
e pelo fato de ser eventualmente salificado.

14. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (I) apresentada a seguir:



em que R₁ é NHCO(R₂), e em que R₃, R₄ e R₅ são tais como definidos anteriormente, esse produto de fórmula geral sendo obtido por:

(I) acoplamento entre (i-a) um ácido de fórmula geral (X) apresentada a seguir:

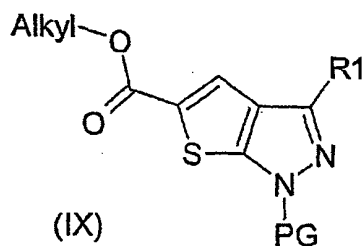


em que R₁ é tal como definido anteriormente, e em que PG é um grupo protetor da função NH livre intracíclico do núcleo tieno[2,3-c]pirazol, e

(i-b) uma hidrazina (R₃)(R₄)-N-NH(R₅), em que R₃, R₄ e R₅ são tais como definidos anteriormente, em presença de um agente de acoplamento e em presença de uma base tal como uma amina terciária ou um carbonato de um metal alcalino; depois

(II) clivagem de PG.

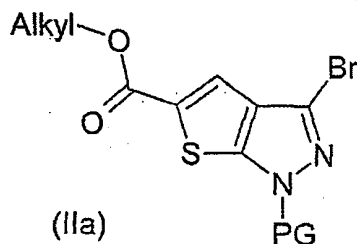
15. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (X), de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que é obtido por saponificação da função éster do núcleo tiofeno de um produto de fórmula geral (IX):



em que R1 é tal como definido anteriormente.

16. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (IX), de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é obtido por acoplamento entre:

- 5 (I) um produto de fórmula geral (IIa) apresentada a seguir:

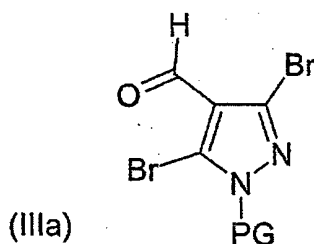


em que alquila é tal como definida anteriormente, e em que PG é um grupo protetor da função NH livre intracíclico do núcleo tieno[2,3-c]pirazol; e

(II) um produto de fórmula geral (R2)CONH₂, em presença:

- de um catalisador tal como o iodeto de cobre (I);
- 10 - de uma amina tal como o trans-1,2-diamino ciclohexano, o trans-1,2-bis(metilamino) ciclohexano ou, de preferência, o N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano; e
- de uma base tal como o fosfato tripotássico ou o carbonato de cério.

- 15 17. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (IIa), de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que é obtido por reação entre um mercapto acetato de alquila Alquil-OCO-CH₂-SH, em presença de uma base, tal como o carbonato de sódio e um composto (IIIa):



em que PG é tal como definido anteriormente.

18. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (IIIa), de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é obtido por (IK) formilação do 3,4,5-tribromo-pirazol para a obtenção de 3,5-dibromo-4-formil-pirazol (III), depois (II) proteção da função amina intracíclica de (III) pela introdução do grupo protetor PG.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o grupo protetor PG é introduzido via:

(I) reação com o etilvinil éter em presença de um ácido, tal como o ácido clorídrico, para a obtenção de um grupo PG = 1-etóxi-etila, no meio de um solvente inerte tal como o tolueno, ou:

(II) reação com diterc-butildicarbonato em presença de uma base, tal como a trietilamina, a piridina, ou a N,N-dimetilamino-piridina, para a obtenção de um grupo PG = terc-butiloxicarbonila, no meio de um solvente inerte, tal como o diclorometano.

20. Composição farmacêutica, compreendendo um produto, como definido em uma das reivindicações 1 a 13, em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

21. Utilização de um produto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, como inibidor de uma proteína quinase.

22. Utilização, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a quinase é escolhida dentre Aurora 1, Aurora 2, CDK1, CDK2, CDK4, FAK, KDR e Tie2.

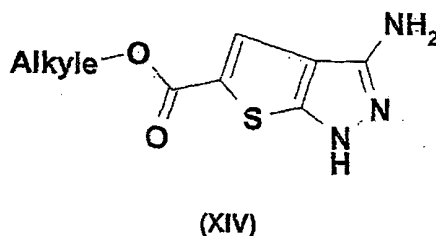
23. Utilização, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que a quinase é a Aurora 2.

24. Utilização de um produto, como definido em uma das reivindicações 1 a 13, para a fabricação de um medicamento útil para tratar um

estado patológico, em particular o câncer.

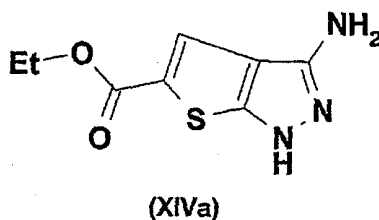
25. Utilização de um produto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, para a fabricação de um medicamento útil, para tratar um estado patológico escolhido entre a psoríase, o glaucoma, as leu-
5 cemias, as doenças ligadas ao sistema nervoso central, as inflamações, e as doenças ligadas a uma desregulação, das proteínas JNK.

26. Produto, caracterizado pelo fato de corresponder à fórmula geral (XIV) apresentada a seguir:

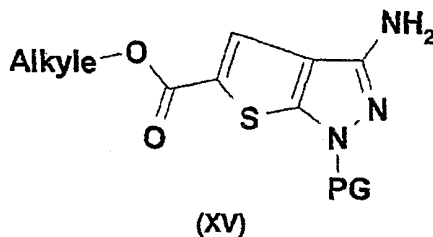


alkyle = alquila

10 27. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XIVa), apresentada a seguir:

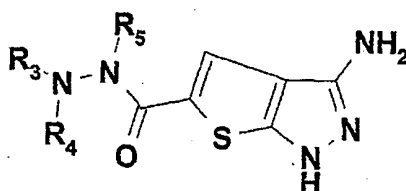


28. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XV) apresentada a seguir:



em que PG é um grupo protetor.

29. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XVI) apresentada a seguir:

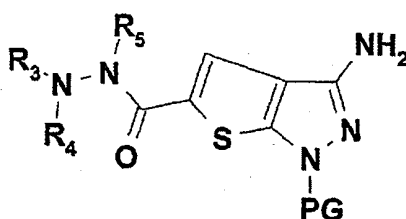


(XVI)

em que R3, R4 e R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7.

5

30. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XVII) apresentada a seguir:

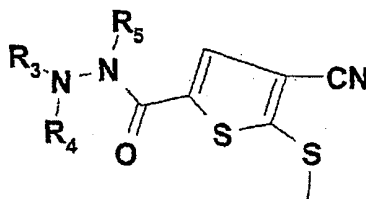


(XVII)

em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7 e PG é um grupo protetor.

10

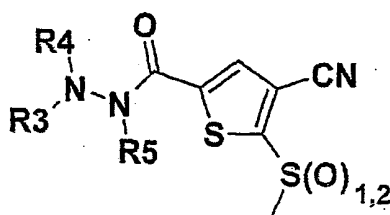
31. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XVIII) apresentada a seguir:



(XVIII)

em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7.

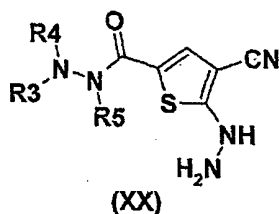
32. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XIX) apresentada a seguir:



(XIX)

em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7.

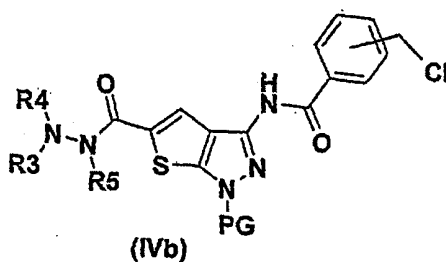
33. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XX) apresentada a seguir:



(XX)

5 em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7.

34. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (IVb) apresentada a seguir:



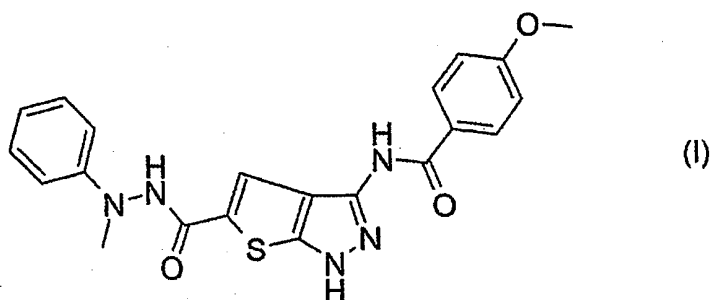
(IVb)

em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7
10 e PG é um grupo protetor.

RESUMO

Patente de Invenção: "HIDRAZINOCARBONIL-TIENO [2,3-C] PIRAZÓIS, PROCESSO DE PREPARO, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E UTILIZAÇÃO".

- 5 Hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis, processo de preparo, composições que os contêm e utilização.



- A presente invenção refere-se notadamente ao preparo de hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis, ao respectivo processo de preparo, composições que os contêm, e à respectiva utilização como medicamento, em particular como
- 10 agentes anticancerígenos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**HIDRAZINO-CARBONIL-TIENO [2,3-C] PIRAZÓIS, PROCESSO DE PREPARO, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E UTILIZAÇÃO**".

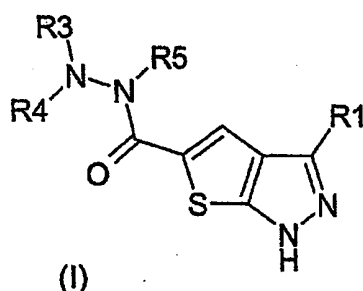
A presente invenção se refere notadamente aos Hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis substituídos, ao respectivo processo de preparo, às
5 composições que os contêm, e à sua utilização como medicamento.

Mais particularmente, e de acordo com um primeiro aspecto, a invenção se refere aos Hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis substituídos, úteis como agentes anticancerosos.

1H-tieno [2,3-c] pirazóis são conhecidos de WO 04/013146 e de WO 03/101968. Esses produtos são apresentados como inibidores de numerosas proteínas quinases. Todavia, a administração desses produtos em pacientes pode induzir efeitos secundários importantes, em razão de seu largo espectro de ação. Assim, a obtenção de inibidores específicos de uma seleção de proteínas, notadamente de quinases, é buscada.
15

Contra qualquer espera, foi descoberto que é possível conseguir inibidores da quinase Aurora 2 (Aurora A) e de algumas outras quinases úteis em oncologia, por Hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis substituídos.

Esses produtos correspondem à seguinte fórmula geral (IK):



20 na qual:

(I) R₁ é independentemente selecionado no grupo constituído por NHCO(R₂), -NHCONH(R₂), -NHCOO(R₂), no qual R₂ é independentemente selecionado no grupo constituído por -H, -(C₁-C₂₄)alquila, -(C₃-C₉) cicloalquila, -(C₃-C₉) cicloalquileno, heterocicloalquila, heterocicloalquileno, arila, heteroarila, (C₁-C₆) alquil-arila, -(C₁-C₆)alquil-heteroarila, -aril-(C₁-C₆)alquila, heteroaril-(C₁-C₆) alquila, eventualmente substituídos;
25

(II) cada um dos R3, R4 e R5 é independentemente selecionado no grupo constituído por H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆) alquil-arila, (C₁-C₆) alquil-heteroarila,-arila,-heteroarila, eventualmente substituídos, ou bem [(R3 e R4) ou (R3 e R5)] são ligados entre si para formar um heterociclo mono ou bicíclico, saturado ou insaturado, compreendendo de 2 a 10 cadeias carbonadas e de 1 a 5 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S, eventualmente substituído, ou para formar um grupamento N=CH-arila, esse arila sendo eventualmente substituído.

No âmbito da invenção, e salvo menção diferente no texto, entende-se por:

-halogênio: um flúor, um cloro, um bromo ou um iodo;

-alquila: um substituinte saturado, linear ou ramificado, compreendendo de 1 a 12 átomos de carbono. A título de exemplos, podem-se citar os grupos metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, tercbutila, pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 3,3-dimetilbutila, heptila, 1-etilpentila, etc;

-alquilenos: um substituinte alquila, tal como definido acima, que é divalente. A título de exemplo, podem ser citados os grupos metileno (-CH₂-) ou dimetileno (-CH₂-CH₂-), etilenila, 1-metiletilenila, prop-1-enila, prop-2-enila, Z-1-metil prop-1-enila, E-1-metil prop-1-enila, Z-1,2-dimetil-prop-1-enila, E-1,2-dimetil prop-1-enila, but-1,3-dienila, 1-metilidenil-prop-2-enila, Z-2-metilbuti-1,3-dienila, E-2-metil but-1,3-dienila, 2-metil-1-metilidenil prop-2-enila, undec-1-enila e undec-10-enila, etc;

-arila: um substituinte aromático mono-ou policíclico tendo de 6 a 14 átomos de carbono. A título de exemplos, podem-se citar os grupos fenila, naft-1-ila, naft-2-ila, antracen-9-il, 1,2,3,4-tetra-hidronaft-5-ila, 1,2,3,4-tetra-hidronaft-6-ila, etc;

-cicloalquila: um substituinte alquila, tal como definido acima, que compreende de 3 a 12 átomos de carbono e que é cíclico. A título de exemplos, podem ser citados os substituintes ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-

heptila; biciclo[2.2.1] heptila, ciclooctila, biciclo [2.2.2] octila, adamantila, perhidro naftila, etc;

-heteroátomo: um átomo de nitrogênio, de oxigênio ou de enxofre;

5 -heteroarila: um substituinte aromático mono-ou policíclico, compreendendo de 5-12 cadeias e compreendendo de 1 a 4 hetero átomos, tais como anteriormente definidos. A título de exemplos, podem-se citar os substituintes pirrol-1-ila, pirrol-2-ila, pirrol-3-ila, furila, tienila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, 1,2,4-triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, tetrazolila, piridila, pirimidila, pirazinila, 1,3,5-triazinila, indolila, benzo[b]furila, benzo[b]tienila, indazolila, benzimidazolila, azaindolila, quinoleíla, isoquinoleíla, carbazolila, acridila, etc;

15 -heterociclila: um substituinte hidrocarbonado cíclico saturado ou parcialmente insaturado, compreendendo 5 a 13 cadeias e compreendendo 1 a 4 heteroátomos, tais como anteriormente definidos. De preferência, o substituinte hidrocarbonado cíclico saturado ou parcialmente insaturado será monocíclico e comportará 4 ou 5 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos. A título de exemplos, podem ser citados os substituintes piperidinila, azetidina, piperazinila, morfolinila, oxazepinila, pirrolidinila, diazepinila, etc;

20 -alcóxi: um substituinte de fórmula-O-alquila no qual o grupo alquila é tal como anteriormente definido;

25 -substituído: um substituinte diferente de H, por exemplo halogênio, alquila, arila; heteroarila, cicloalquila, heterociclila, alquilenos, alquinila, OH, O-alquila, O-alquilenos, O-arila, O-heteroarila, SH, S-alquila, S-arila, S(O₂)H, S(O₂)alquila, S(O₂)-arila, SO₃H, SO₃-alquila, SO₃-arila, CHO, C(O)-alquila, C(O)-arila, C(O)OH, C(O)O-alquila, C(O)O-arila, OC(O)-alquila, OC(O)-arila, C(O)NH₂, C(O)NH-arila, C(O)NHR₇, C(O)NR₇R₈, -(C₁-C₃)alquila-arila, -(C₁-C₃)alquila-heteroarila, -(C₁-C₃)alquila-heterociclila, -(C₁-C₃)alquila-cicloalquila, NR₇R₈, nos quais os ciclos são eventualmente substituídos por um ou vários substituintes do grupo halogênio, (C₁-C₃)alquila, alcóxi, e nos quais R₇ e R₈ são independentemente selecionados no grupo constituído por hidrogênio (C₀-C₃)alquila, fenila, heteroarila, cicloalquila, he-

terociclila, (C₁-C₃)alquila-N[(C₀-C₃)alquila]₂. De preferência, quando [(R₃ e R₄) ou (R₃ e R₅)] são ligados entre si para formar um ciclo ou grupo N=CH-arila, o termo "substituído" designa um ou vários substituintes do grupo halogênio, (C₁-C₆)alquila, -(C₀-C₆)alquila-alcóxi;

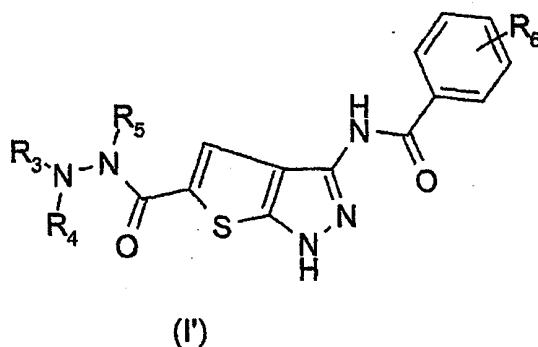
5 -C₀: uma ligação co-valente ou-H;

-por convenção para-(C₁-C₆)alquil-arila; a ligação ao resto da molécula é feita ao nível do grupo alquila. Inversamente, para-aril-(C₁-C₆)alquila, a ligação é feita ao nível do grupamento arila.

-Por proteínas JNK são entendidas as proteínas JNK1, 2 e 3.

10 Dentre os valores preferidos de R₁, são escolhidos NHCO(R₂); no qual R₂ é, de preferência, escolhido dentre arila, heteroarila, e aril-(C₁-C₆)alquila, eventualmente substituído.

A invenção tem particularmente por objeto os produtos de fórmula (I'):



15 na qual:

-cada um dos grupamentos R₃, R₄ e R₅ são tais como anteriormente definidos, e

-R₆ é escolhido dentre o grupo constituído pelo halogênio, (C₁-C₃) alquila-NR₇R₈, (C₁-C₆)alcóxi, (C₀-C₃)alquila heterociclo, (C₀-C₃)alquila arila, (C₀-C₃) alquila heteroarila, (C₀-C₃) alquila-cicloalquila, nos quais os ciclos são eventualmente substituídos por um ou vários substituintes (C₁-C₃) alquila, halogênio, alcóxi, e nos quais R₇ e R₈ são independentemente selecionados no grupo constituído por-H, (C₀-C₃) alquila, arila, (C₁-C₃) alquila-N[(C₀-C₃) alquila]₂.

25 Mais particularmente, o grupamento R₆ está em posição 3 ou 4

sobre a fenila à qual se liga.

Mais particularmente, R6, de acordo com a invenção, é-(C₀-C₃) alquila-heterociclo, esse heterociclo sendo ele próprio eventualmente substituído por um ou vários substituintes (C₁-C₃) alquila, halogênio, alcóxi.

5 Mais particularmente, R3 é vantajosamente escolhido dentre arila, heteroarila, (C₁-C₆) alquil-arila ou (C₁-C₆) alquil-heteroarila, eventualmente substituído, de preferência dentre fenila, piridila, indolila, benzimidazolila, pirazolila, e pirrolila, eventualmente substituído.

10 Mais particularmente R₄ é vantajosamente escolhido dentre H ou alquila, notadamente-(C₁-C₆) alquila. Particularmente R₄ é H, metila ou etila.

Mais particularmente R₅ é vantajosamente escolhido dentre H ou alquila, notadamente-(C₁-C₆) alquila.

15 Mais particularmente, R₃ e R₄ formam com o nitrogênio ao qual são ligados, um heterociclo de 5 a 6 cadeias contendo, além disso, se for o caso, um átomo de N, O ou S, eventualmente substituído, particularmente piperidina ou pirrolidina, eventualmente substituído.

Mais geralmente, e no contexto da invenção, um arila preferido é fenila, e um heteroarila preferido é escolhido dentre piridila, indolila, benzimidazolila, pirazolila, tienil e pirrolila, eventualmente substituído.

20 Produtos ilustrativos da invenção, de acordo com seu primeiro aspecto, podem ser escolhidos dentre:

5-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

25 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

5-(N'-ciclo-hexil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

N-[5-(N'-benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

30 N-[5-[N'-(2-etil-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

N-[5-[N'-(2-flúor-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-

- il}-4-metóxi-benzamida
 4-metóxi-N-[5-(N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida
 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida
 5 4-Bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida
 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil-benzamida
 10 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida
 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida
 4-(4-metil-per-hidro-1,4-diazepin-1-il metil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida;
 15 4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida;
 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida;
 20 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol]-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida;
 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-il metil)-benzamida;
 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
 25 4-dietilaminometil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida; trifluoro-acetato;
 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-dietil amino metil)-benzamida;
 30 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-il metil)-benzamida;
 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c]

- pirazol-3-il}-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamide;
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamide
- 5 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamide
- 10 4-azetidin-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamide
- 4-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamide;
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-[(2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-benzamide;
- 15 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-per-idro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-peridro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamide
- 20 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamide
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamide
- 4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamide
- 25 N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-idrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-[(2-dietil amino-etil amino)-metil]-benzamide
- 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il] benzamide
- 30 4-[(diisopropilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamide; trifluoro acetato
- N-[5-(N'-benzil-idrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4

- metóxi-benzamida
- 4-Metóxi-N-[5-(N'-piridin-2-il-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida
- N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 5 N-[5-(N'-Benzil-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- N-(Piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3c] pirazol-5 carboxamida
- 10 N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- N-[5-(N'-Etil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- N-[5-(N'-Benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 15 N-[5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- N-[5-[N'-4-Cloro-fenil)-N'-ciclobutil metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 20 N-[5-[N'-Etil-N'-(4-flúor-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- N-[5-[N'-flúor-fenil)-N'-(2-metóxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- N-[5-(N'-Etil-N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 25 N-[5-(N'-Etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- N-[5-(N'-Etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 30 N-[5-[N'-(4-flúor-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- N-[5-[N'-(3-Bromo-fenil)-N'-etil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c]

pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

6-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-(metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-nicotinamida

5 N-[5-(Benzilideno-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

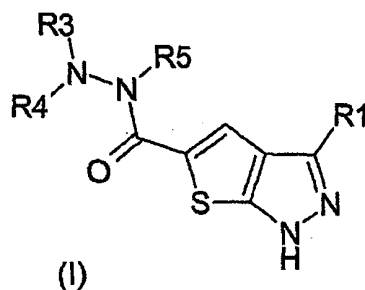
N-[5-[N'-Metil-N'-fenil)-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida

4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-(metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il)-benzamida

10 Os produtos, de acordo com a invenção, podem se apresentar sob a forma não quiral, racêmica, enriquecida com um estereo-isômero ou enriquecida com um enantiômero; e são eventualmente salificados.

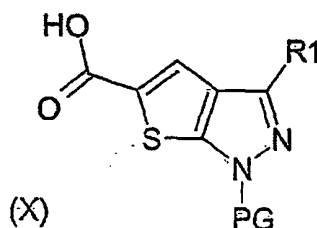
De acordo com um segundo aspecto, a invenção tem por objeto um processo de preparo dos produtos, conforme seu primeiro aspecto.

15 Em particular, a invenção se refere a um processo de preparo de um produto de fórmula geral (I), a seguir:



na qual R1 representa NHCO(R2), e na qual R3, R4 e R5 são tais como definidos anteriormente, esse produto de fórmula geral (I) sendo obtido por:

20 (I) acoplamento entre (i-a) um ácido de fórmula geral (X) a seguir:

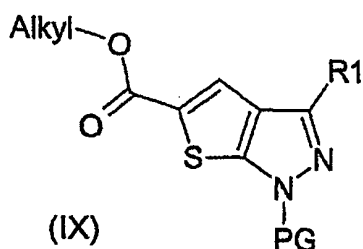


na qual R1 é tal como definido anteriormente, e no qual PG é um grupo protetor da função NH livre intracíclico do núcleo tieno[2,2-c] pirazol, e

(i-b) uma hidrazina (R3) (R4)N-NH (R5), na qual R3, R4 e R5 são tais como definidos anteriormente, em presença de uma gente de acoplamento e em presença de uma base tal como uma amina terciária ou um carbonato de um metal alcalino; depois

5 (II) clivagem de PG.

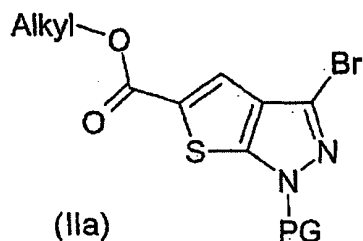
O produto de fórmula geral (I) pode ser obtido por saponificação da função éster do núcleo tieno de um produto de fórmula geral (IX):



no qual R₁ é tal como definido anteriormente.

10 O produto de fórmula geral (IX) pode ser obtido por acoplamento entre:

(I) um produto da seguinte fórmula geral (IIa):



na qual Alquila é tal como definido anteriormente, e na qual PG é um grupo protetor da função NH livre intracíclico do núcleo tieno [2,3-c] pirazol; e

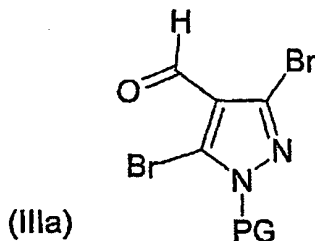
15 (II) um produto de fórmula geral (R2) CONH₂, em presença:

- de um catalisador, tal como o iodeto de cobre (I);
- de uma amina tal como o trans-1,2-diaminociclo-hexano, o trans-1,2-bis(metilamino) ciclohexano ou, de preferência, o N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano; e

20 - de uma base tal como o fosfato triptotássico ou o carbonato de cézio.

O produto de fórmula geral (IIa) pode ser obtido por reação entre

um mercapto acetato de alquila $\text{alquil-OCO-CH}_2\text{-SH}$, em presença de uma base tal como o carbonato de sódio e um composto (IIIa):



no qual PG é tal como definido anteriormente:

O produto de fórmula geral (IIIa) pode ser obtido por (I) formação do 3,4,5-tribromo-pirazol para a obtenção de 3,5-dibromo-4-formil-pirazol (III), depois (II) proteção da função amina intracíclico de (III) pela introdução do grupo protetor PG.

O grupo protetor PG pode ser introduzido via:

(I) reação com o etilvinil éter em presença de um ácido tal como o ácido clorídrico, para a obtenção de um grupo PG = 1-etóxi-etila, no meio de um solvente inerte, tal como o tolueno, ou:

(II) reação com di-terc-butildicarbonato em presença de uma base tal como a trietilamina, a piridina, ou a N,N-dimetilamino-piridina, para a obtenção de um grupo PG = terc-butiloxicarbonila, no meio de um solvente inerte, tal como o diclorometano.

De acordo com um terceiro aspecto, a invenção se refere a uma composição farmacêutica, compreendendo um produto, de acordo com seu primeiro aspecto, em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

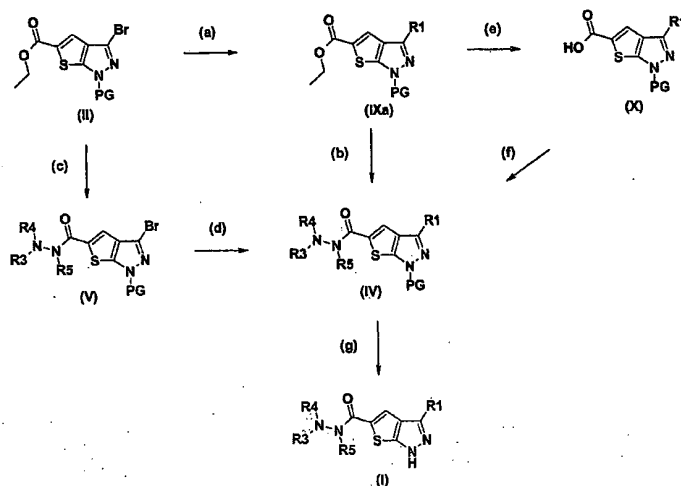
De acordo com um quarto aspecto, a invenção tem por objeto a utilização de um produto, de acordo com seu primeiro aspecto, como inibidor de uma proteína quinase, de preferência escolhida dentre Aurora 1, Aurora 2, CDK1, CDK2, CDK4, FAK, KDR e Tie2. Uma quinase particularmente preferida é Aurora 2.

De acordo com um quinto aspecto, a invenção tem por objeto a utilização de um produto, de acordo com seu primeiro aspecto, para a fabricação de um medicamento útil para tratar um estado patológico, em particu-

lar o câncer.

De acordo com uma variante do quinto aspecto, a invenção tem por objeto a utilização de um produto, de acordo com seu primeiro aspecto, para a fabricação de um medicamento útil para tratar um estado patológico escolhido dentre a psoríase, o glaucoma, as leucemias, as doenças ligadas ao sistema nervoso central, as inflamações, e as doenças ligadas a um disfuncionamento das proteínas JNK.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparadas a partir dos compostos de fórmula geral (II), segundo o esquema de síntese geral a seguir:



As reações (a) e (d) podem ser feitas, quando R1 representa NHCO (R2), no qual R2 tem a mesma significação que anteriormente em presença de uma amida de tipo (R2)CONH₂, de iodeto de cobre (I), de uma amina, tal como o trans-1,2-diamino ciclo-hexano ou, e é um dos aspectos da invenção-, o N,N'-dimetil-1,2-diamino etano, e de uma base tal como o fosfato tripotássico ou o carbonato de cézio no meio de um solvente inerte, tal como o dioxano a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, segundo os métodos gerais descritos por S.L. BUCHWALD et al., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421; J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727.

As reações (b) e (c) podem ser feitas em presença de um derivado de tipo (R3)(R4) NN (R5)H no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de trimetilalumínio no meio de um solvente, tal co-

mo o tolueno ou a dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

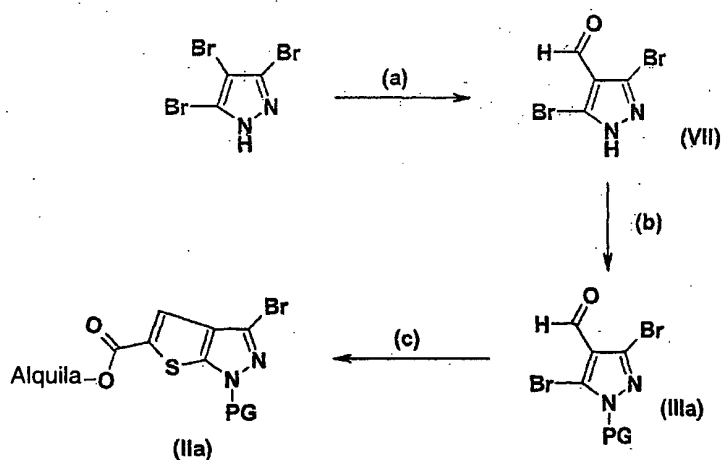
A reação (e) é feita geralmente segundo os métodos habituais que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicações dos métodos descritos por T.W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2ª ed.), A. Wiley-Interscience Publication (1991), ou por MC Omi-
5 e, *Protective Groups in Organica Chemistry*, Plenum Press (1973) ou por Bradford P. Mundy e Michael G. Ellerd, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication (1988). A reação (e)
10 pode ser feita, por exemplo, em meio básico, em presença de hidróxido de potássio ou de hidróxido de sódio, no meio de um solvente inerte, tal como uma mistura de tetrahidrofurano, de água e de um álcool (etanol ou metanol, de preferência) ou de um álcool sozinhos (etanol ou metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do
15 meio reacional, de preferência à temperatura de refluxo do meio reacional.

A reação (f) é feita, de preferência, em presença de um derivado de tipo R³R⁴NNR⁵H, no qual R³, R⁴, R⁵ têm a mesma significação que anteriormente e de uma gente de ativação do tipo tetrafluoro borato de O-(1H-benzo triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil urônio (TBTU), por exemplo, em pre-
20 sença de uma base (triethylamina ou diisopropyletil amina, por exemplo), no meio de um solvente inerte (acetonitrila ou dimetilformamida, por exemplo) no meio de um solvente inerte (acetonitrila ou dimetilformamida, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio, ou segundo os métodos bem conhecidos de acoplamento da química peptídica (M.BODANSZKY et coll. *Principles of Peptide Synthesis*,
25 Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou da formação de uma amida. Alternativamente, a reação (f) pode ser feita geralmente segundo os métodos habituais que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicações dos métodos descritos por Bradford P. Mundy et Michael G. Ellerd,
30 *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication (1988). Por exemplo, a reação (f) pode ser feita sob atmosfera inerte (por exemplo sob nitrogênio ou sob argônio) em presença de cloreto

de oxalila, no meio de um solvente inerte, tal como o diclorometano, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência a uma temperatura próxima de 20°C ou em presença de cloreto de sulfinila, no meio de um solvente inerte tal como o clorofórmio, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência à temperatura de refluxo do meio reacional, seguido de uma reação em presença de um derivado de tipo R³R⁴NNR⁵H, no qual R³, R⁴, R⁵ têm a mesma significação que anteriormente e de uma base, tal como a trietilamina ou a piridina, no meio de um solvente inerte tal como a dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de desproteção (g) pode ser feita (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente, tal como o tetrahydrofurano ou a água, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou ainda segundo os métodos bem-conhecidos de desproteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Os compostos de fórmula geral (IIa) podem ser preparados a partir do 3,4,5-tribromo-pirazol, segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



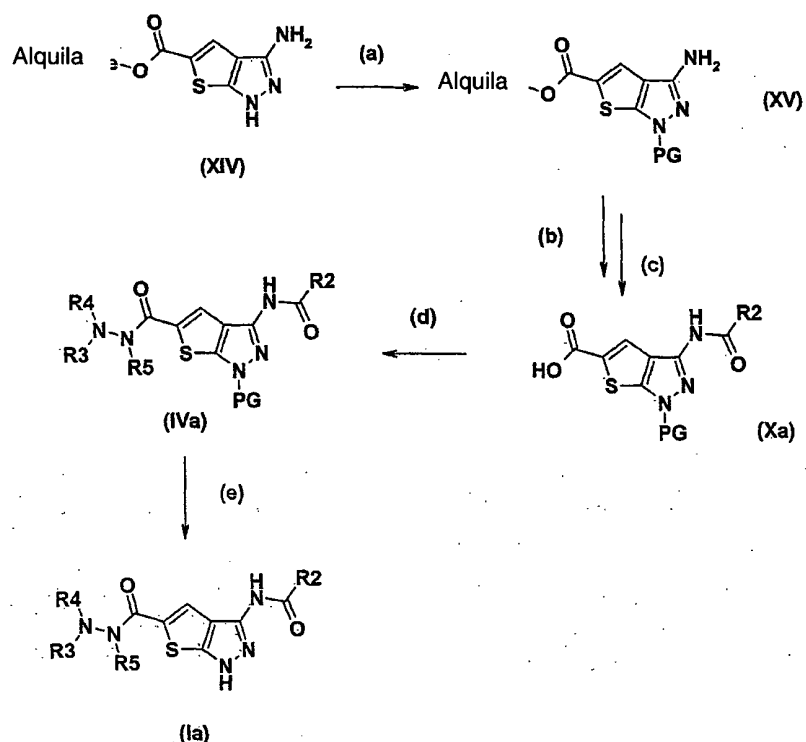
A reação (a) pode ser feita em presença de um organolitiano, tal como o n-butil lítio, em presença de dimetilformamida, no meio de um solvente inerte, tal como o dietil éter ou o tetrahydrofurano a uma temperatura

compreendida entre -78°C e a temperatura ambiente.

A reação de proteção (b) pode ser feita em presença de etilviniléter, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como o tolueno a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional ou segundo os métodos bem conhecidos de proteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

A reação (c) pode ser feita em presença de mercapto acetato de etila, em presença de uma base tal como o carbonato de sódio, no meio de um solvente inerte tal como um álcool (etanol de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

Alternativamente, quando R1 representa NHCO(R2) no qual R2 tem a mesma significação que anteriormente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XIV), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação de proteção (a) pode ser feita (quando PG representa

um grupamento terc-butiloxycarbonila) com o auxílio de di-terc-butil dicarbonato em presença de uma base, tal como a trietilamina ou a piridina e eventualmente em presença de N,N-dimetilamino-piridina no meio de um solvente inerte (diclorometano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 10°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou bem (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de etil vinil éter, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como o tolueno a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos conhecidos de proteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

A reação (b) pode ser feita:

-com o auxílio de um cloreto de ácido $(R_2)C(O)Cl$ no qual R_2 tem a mesma significação que anteriormente em presença de uma base como a trietilamina, a piridina, a diisopropiletilamina, o carbonato de potássio ou de sódio, no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, tetrahydrofurano, por exemplo) ou na base orgânica ela mesma a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional (G. DAIDONE et coll, *Heterocycles*, 1996, 43(11), 2385);

-com o auxílio de um anidrido $((R_2)CO)_2O$, no qual R_2 tem a mesma significação que anteriormente no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, tetrahydrofurano, diclorometano, por exemplo) ou no anidrido ele próprio a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional (F. ALBERICIO, *Synth. Commun.*, 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, *Tetrahedron*, 1995, 51 (47), 12837);

-com o auxílio de um ácido $(R_2)C(O)OH$, no qual R_2 tem a mesma significação que anteriormente em presença de uma gente de ativação, tal como o hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) em presença de uma base (piridina, diisopropiletilamina ou trietilamina, por exemplo) no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a

temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos bem-conhecidos de acoplamento da química peptídica (M. BODANSZKY et coll, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou da formação de uma amida.

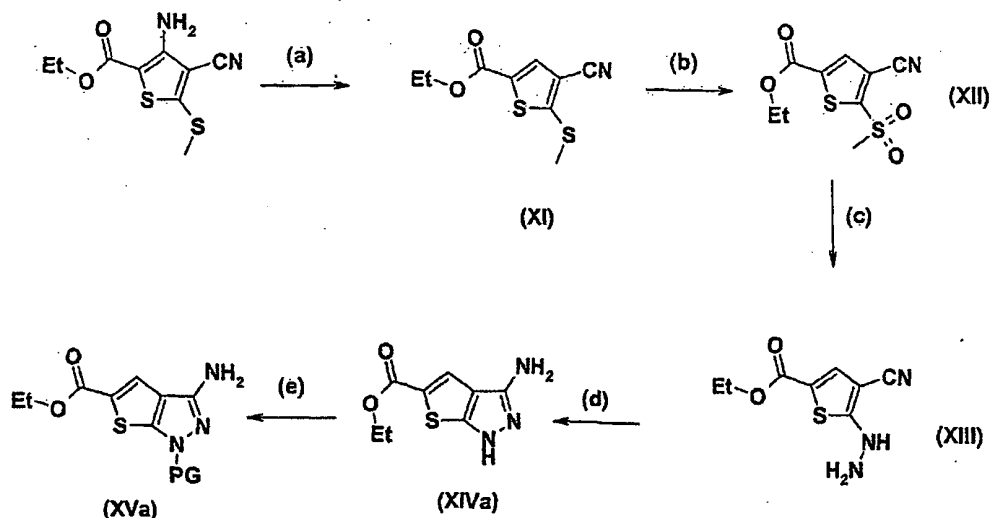
- 5 A reação (c) é feita geralmente segundo os métodos habituais que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicações dos métodos descritos por T.W. GREENE et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (2ª edição), A. Wiley-Interscience Publication (1991), ou por Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973) ou
10 por Bradford P. Mundy e Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A.Wiley-Interscience Publication (1988). A reação (c) pode ser feita, por exemplo, em meio básico, em presença de hidróxido de potássio ou de hidróxido de sódio, no meio de um solvente inerte tal como uma mistura de tetrahidrofurano, de água e de um álcool (etanol ou metanol,
15 de preferência) ou bem de um álcool sozinho (etanol ou metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência à temperatura de refluxo do meio reacional.

- A reação (d) é feita, de preferência, em presença de um deriva-
20 do de tipo R3R4NNR5H no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de um agente de ativação do tipo tetra fluoro borato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU), por exemplo, em presença de uma base (triethylamina ou diisopropyletilamina, por exemplo) no meio de um solvente inerte (acetonitrila ou dimetilformamida, por exemplo) a
25 uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio, ou segundo os métodos bem-conhecidos de acoplamento da química peptídica (M.BODANSZKY et coll., Principles of peptide Synthesis Springer-Verlag, New York, NY, 1984, 9-58) ou da formação de uma amida. Alternativamente, a reação (d) pode ser feita geralmente segundo os métodos habituais que não afetam o resto da molécula, notadamente por aplicações dos
30 métodos descritos por Bradford P. Mundy e Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication

(1988). Por exemplo, a reação (d) pode ser feita sob atmosfera inerte (por exemplo sob nitrogênio ou sob argônio) em presença de cloreto de oxalila, no meio de um solvente inerte, tal como diclorometano, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência a uma temperatura próxima de 20°C ou em presença de cloreto de sulfinila, no meio de um solvente inerte tal como clorofórmio, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, de preferência à temperatura de refluxo do meio reacional, seguido de uma reação em presença de um derivado de tipo R3R4NNR5H no qual R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de uma base tal como a trietilamina ou a piridina, no meio de um solvente inerte, tal como a dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de desproteção (e) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxicarbonila) em presença de iodotrimetilsilano, ou em meio ácido (ácido trifluoroacético, ou ácido clorídrico em um solvente, tal como o diclorometano ou o dioxano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou em meio básico (carbonato de potássio no meio de um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional e eventualmente sob irradiação por microondas) ou em meio neutro em um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) sob irradiação por microondas; ou (quando PG representa um grupamento 1-etoxietila) em presença de um ácido mineral, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente, tal como o tetrahydrofurano ou a água, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou ainda segundos os métodos bem conhecidos de desproteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Os compostos de fórmula geral (XVa) podem ser preparados a partir do 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil tiofeno-2-carboxilato de etila, segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação (a) pode ser feita em presença de nitrito de isopentila e de Cu(II) no meio de um solvente inerte, tal como a dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

- 5 A reação de oxidação (b) pode ser feita em presença de ácido 3-cloro-peroxibenzóico, no meio de um solvente inerte, tal como o diclorometano a uma temperatura compreendida entre -20°C e a temperatura ambiente.

- 10 A reação (c) pode ser feita em presença de hidrazina, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool (etanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

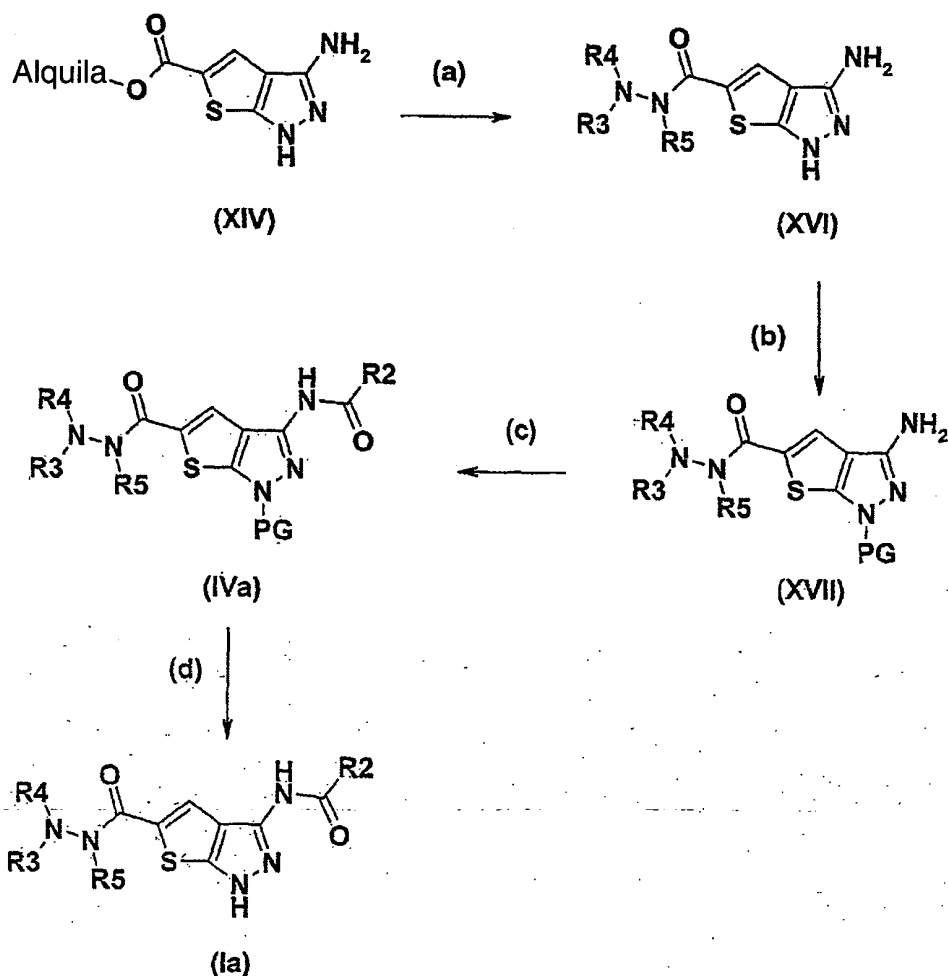
- 15 A reação de ciclização (d) pode ser feita em presença de um ácido mineral, tal como o ácido clorídrico concentrado ou o ácido sulfúrico concentrado, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool (etanol de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

- 20 A reação de proteção (e) pode ser feita (quando PG representa um grupoamento terc-butiloxicarbonila) com o auxílio de di-terc-butildicarbonato em presença de uma base, tal como a trietil amina ou a piridina e eventualmente em presença de N,N-dimetil amino-piridina, no meio de um solvente inerte (diclorometano, por exemplo) a uma temperatura

compreendida entre -10°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou bem (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de etil vinil éter, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como o tolueno a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos bem conhecidas de proteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

A síntese do 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila é descrita em *Synthesis* 2003, 735.

Alternativamente, quando R1 representa NHCO(R2) na qual R2 tem a mesma significação que anteriormente, os compostos fórmula (I) podem ser preparados a partir do compostos de fórmula geral (XIV), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação (a) pode ser feita em presença de um derivado de tipo (R3)(R4)NN(R%)H nos quais R3, R4, R5 têm a mesma significação que anteriormente e de trimetilalumínio no meio de um solvente tal como o tolueno ou a dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de proteção (b) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxycarbonila) com o auxílio de di-terc-butildicarbonato em presença de uma base tal como a trietilamina ou a piridina e eventualmente em presença de N,N-dimetilamino-piridina, no meio de um solvente inerte (diclorometano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre -10°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de etil vinil éter, em presença de uma quantidade catalítica de um ácido tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte tal como o tolueno a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos bem-conhecidos de proteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

A reação (c) pode ser feita:

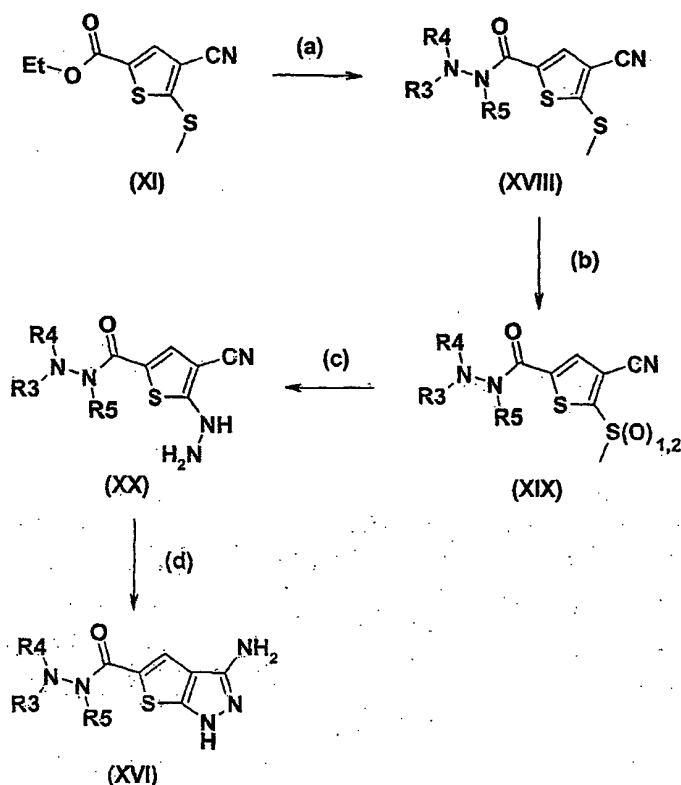
-com o auxílio de um cloreto de ácido (R2)C(O)Cl no qual R2 tem a mesma significação que anteriormente em presença de uma base como a trietilamina, a piridina, a diisopropiletilamina, o carbonato de potássio ou de sódio, no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, tetrahydrofurano, por exemplo) ou na base orgânica ela própria a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional (G. DAI-DONE et col., Heterocycles, 1996, 43(11), 2385);

-com o auxílio de um anidrido ((R2)CO)₂O, no qual R2 tem a mesma significação que anteriormente no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, tetrahydrofurano, diclorometano, por exemplo) ou no anidrido ele próprio a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 2001, 31(2), 225, G.PROTECTOR, Tetrahedron, 1995, 51 (47), 12837);

-com o auxílio de um ácido $(R_2)C(O)OH$ no qual R_2 tem a mesma significação que anteriormente em presença de um agente de ativação, tal como o hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HATU) em presença de uma base (piridina, diisopropiletilamina ou trietilamina, por exemplo) no meio de um solvente inerte (dimetilformamida, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou segundo os métodos bem conhecidos de acoplamento da química peptídica (M.BODANSKY et coll., Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verleg, New York, NY, 1984, 9-58) ou da formação de uma amida.

A reação de desproteção (d) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxicarbonila) em presença de iodotrimetilsilano, ou em meio ácido (ácido trifluoro acético, ou ácido clorídrico em um solvente, tal como diclorometano ou o dioxano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou em meio básico (carbonato de potássio no meio de um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional e eventualmente sob irradiação por microondas), ou em meio neutro em um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) sob irradiação por microondas; ou (quando PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de um ácido mineral, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente, tal como o tetrahidrofurano ou a água, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou ainda segundo os métodos bem conhecidos de desproteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Alternativamente, quando R_1 representa $NHCO(R_2)$, no qual R_2 tem a mesma significação que anteriormente, os compostos de fórmula (XVI) podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XI), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



A reação (a) pode ser feita em presença de um derivado de tipo $(R^3)(R^4)NN(R^5)H$, no qual R^3 , R^4 , R^5 têm a mesma significação que anteriormente e de trimetilalumínio no meio de um solvente, tal como o tolueno ou dimetilformamida a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

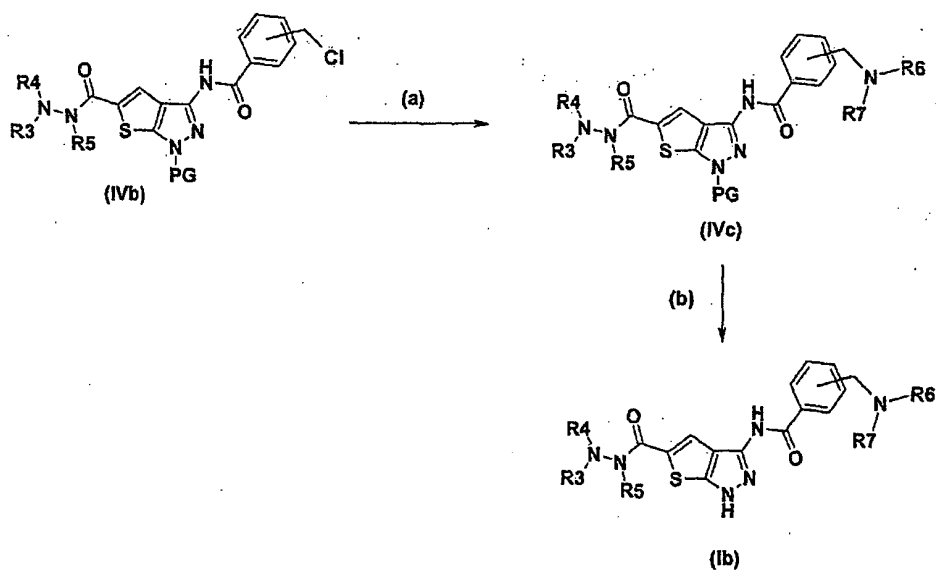
A reação de oxidação (b) pode ser feita em presença de oxona[®] (peroximonossulfato de potásio) ou de ácido 3-cloro-peroxibenzóico, no meio de um solvente inerte, tal como uma mistura de tetrahidrofurano ou de dimetilformamida e de água no primeiro caso ou o diclorometano no segundo caso, a uma temperatura compreendida entre -20°C e a temperatura ambiente.

A reação (c) pode ser feita em presença de hidrazina, no meio de um solvente inerte tal como um álcool (etanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação (d) de ciclização pode ser feita em presença de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico concentrado ou o ácido sulfúrico concentrado, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool (etanol, de

preferência) a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

Os compostos de fórmula (Ib), nos quais R1 representa NH-CO(R2) no qual R2 representa um grupamento fenila substituído por um grupamento de tipo-CH₂NR₆R₇, R₆ e R₇ sendo independentemente selecionados no grupo constituído por-H, (C₁-C₆)alquila, arila, heteroarila, -(C₁-C₆)alquil-arila, (C₁-C₆) alquil-heteroarila, eventualmente substituídos, ou (R₆ e R₇) sendo ligados entre si para formar um heterociclo mono ou bicíclico, saturado ou insaturado, compreendendo de 2 a 10 cadeias e de 1 a 5 hetero átomos escolhidos dentre N, O, e S, podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (IVb), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



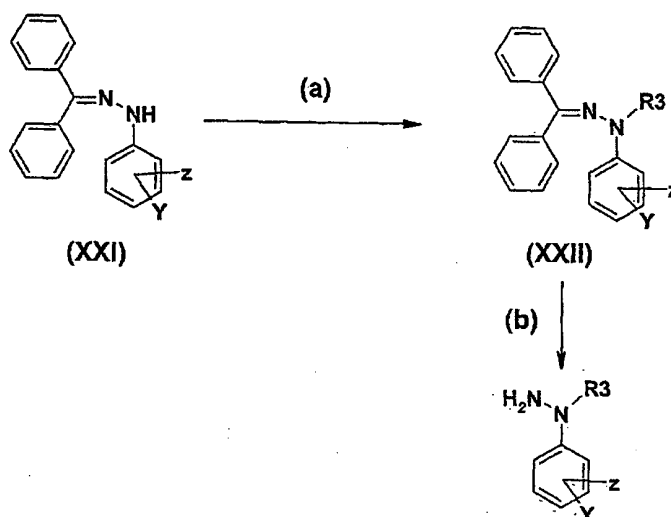
A reação (a) pode ser feita em presença de um amina de tipo HNR₆R₇, em presença de um sal, tal como o iodeto de tetrabutil amônio no meio de um solvente inerte, tal como dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

A reação de desproteção (b) pode ser feita (quando PG representa um grupamento terc-butiloxicarbonila) em presença de iodotrimetilsilano, ou em meio ácido (ácido trifluoro acético, ou ácido clorídrico, em um solvente, tal como o diclorometano ou o dioxano, por exemplo) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, ou em meio básico (carbonato de potássio no meio de um solvente, tal como

um álcool (metanol, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de ebulição do meio reacional e eventualmente sob irradiação por microondas) ou em meio neutro em um solvente, tal como um álcool (metanol, de preferência) sob irradiação por microondas; ou (quando

- 5 PG representa um grupamento 1-etóxi-etila) em presença de um ácido mine-
ral tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente, tal como o tetrahidro-
furano ou a água, a uma temperatura compreendida entre 20°C e a tempera-
tura de ebulição do meio reacional, ou ainda segundo os métodos bem-
conhecidos de desproteção da função amina (T.W. GREENE et coll. Em Pro-
10 tective Groups in Organic Synthesis, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Os derivados de tipo (R3)(R4)NN(R5)H nos quais R3 representa
um grupamento Arila e mais particularmente um grupamento fenila substituí-
do, R4 representa um grupamento alquila, R5 representa um átomo de hi-
drogênio, podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral
15 (XXI), segundo um esquema de síntese geral apresentado a seguir:

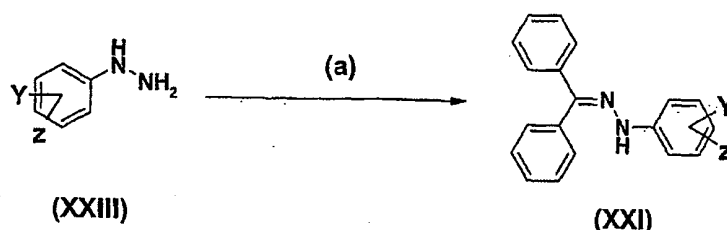


A reação (a) pode ser feita em presença de uma base tal como um organo lítiano, em presença de um halogeneto de alquila, no meio de um solvente inerte, tal como o tetrahidrofurano, a uma temperatura compreendi-
da entre -80°C-25°C.

- 20 A reação de clivagem (b) pode ser feita em presença de um áci-
do mineral, tal como o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal
como o tetrahidrofurano, a uma temperatura compreendida entre 25°C e a

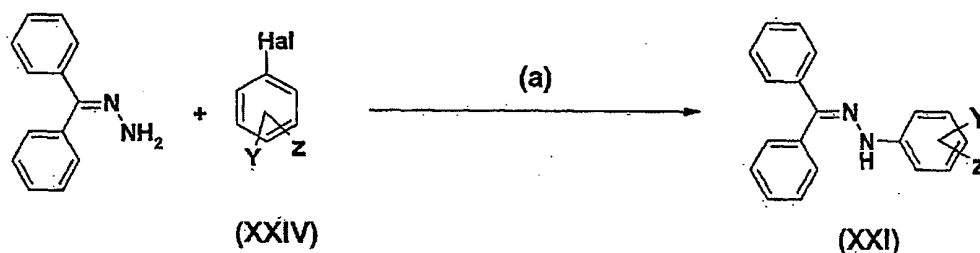
temperatura de ebulição do meio reacional.

- Os compostos de fórmula geral (XXI), nos quais Y e Z representam independentemente e mais particularmente um átomo de hidrogênio, ou um grupamento halogênio ou alquila, podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XXIII), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



- A reação (a) pode ser feita em presença de benzofeno, em presença de um ácido mineral, tal como o ácido sulfúrico ou o ácido clorídrico, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool, o etanol, de preferência a uma temperatura compreendida entre 25°C e a temperatura de ebulição do meio reacional.

- Alternativamente, os compostos de fórmula geral (XXI), nos quais Y e Z representam independentemente e mais particularmente um átomo de hidrogênio, ou um grupamento halogênio ou alquila, podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula geral (XXIV), segundo o esquema de síntese geral apresentado a seguir:



- A reação (a) pode ser feita em presença de benzidrilideno-hidrazina, de um composto de fórmula geral (XXIV) no qual Y e Z representam independentemente e mais particularmente um átomo de hidrogênio, ou um grupamento halogênio ou alquila e no qual Hal representa mais particularmente um átomo de bromo ou de cloro, de um derivado de paládio (II), tal como o diacetato de paládio (II), de um ligante fosfina, de uma base tal como

a soda, no meio de um solvente inerte, tal como um álcool (álcool terciário, de preferência) a uma temperatura compreendida entre 20°C e a temperatura de ebulição do meio reacional, segundo os métodos gerais descritos por J.-M. CAMPAGNE et al., *Tetrahedron*, 2002, 58, 2041.

5 Naturalmente que, para o técnico, para a aplicação dos processos, de acordo com a invenção, descritos anteriormente, pode ser necessário introduzir grupamentos protetores das funções amina e carboxila, a fim de evitar reações secundárias. Esses grupos são aqueles que permitem ser eliminados, sem tocar no resto da molécula. Como exemplos de grupos protetores da função amina, pode-se citar o 1-etóxi-etila que pode ser eliminado em presença de um ácido mineral, tal como o ácido clorídrico (no meio de um solvente, tal como o tetrahydrofurano ou a água, por exemplo), o carbamato de terc-butila que pode ser eliminado por meio de iodo trimetilsilano ou em meio ácido (ácido trifluoro acético, ou ácido clorídrico em um solvente tal como o diclorometano ou o dioxano por exemplo), o carbamato de benzila que pode ser eliminado em presença de hidrogênio ou em presença de uma mistura de um tiol (benzeno tiol, por exemplo) e de um ácido de Lewis (eterato de trifluoro de boro, por exemplo), a acetila que pode ser eliminado em meio ácido (ácido clorídrico, por exemplo), o 2-trimetilsilanil-etoximetila que pode ser eliminado em presença de fluoreto de tetrabutil amônio ou em meio ácido, por exemplo (ácido clorídrico, por exemplo). Como grupos protetores da função carboxila, podem ser citados os ésteres (metoximetil éster, benzil éster, metil éster, por exemplo) que podem ser eliminados pelos métodos descritos por T.W. GREENE et coll. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, 1999, Wiley-Interscience).

Os compostos de fórmula (I) são isolados e podem ser purificados pelos métodos conhecidos habituais, por exemplo por cristalização, cromatografia ou extração.

Os enantiômeros, diastereoisômeros dos compostos de fórmula (I) fazem também parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) que comportam um resto básico podem ser eventualmente transformados em sais de adição com um sal mi-

neral ou orgânico por ação desse ácido no meio de um solvente orgânico, tal como um álcool, uma cetona, um éter ou um solvente clorado.

Os compostos de fórmula (I) que comportam um resto ácido podem ser eventualmente transformados em sais metálicos ou em sais de adição com bases nitrogenadas, segundo os métodos conhecidos em si. Esses sais podem ser obtidos por ação de uma base metálica (alcalina ou alcalino terrosa, por exemplo), do amoníaco, de uma amina ou de um sal de amina sobre um composto de fórmula (I), em um solvente. O sal formado é separado pelos métodos habituais.

Esses sais fazem também parte da invenção.

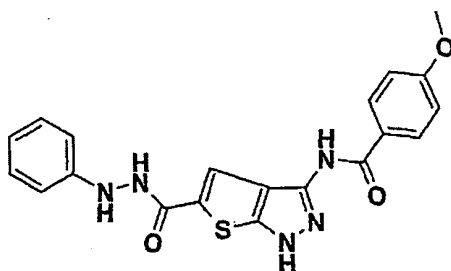
Quando um produto, de acordo com a invenção, apresenta pelo menos uma função básica livre, sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por reação entre esse produto e um ácido mineral ou orgânico. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os cloretos, nitratos, sulfatos, hidrogeno-sulfatos, piro-sulfatos, bissulfatos, sulfitos, bissulfitos, fosfatos, monohidrogeno fosfatos, dihidrogeno fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, acetatos, propionatos, acrilatos, 4-hidroxi butiratos, caprilatos, caproatos, decanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, pimelatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, lactatos, fenil acetatos, mandelatos, sebaçatos, suberatos, benzoatos, ftalatos, metanossulfonatos, propanossulfonatos, xilenossulfonatos, salicilatos, cinamatos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos, galacturonatos.

Quando um produto, de acordo com a invenção, apresenta pelo menos uma função ácido livre, sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por reação entre esse produto e uma base mineral ou orgânica. Bases farmaceuticamente aceitáveis incluem hidróxidos de cátions de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como Li, Na, K, Mg, Ca, compostos aminados básicos, tais como amoníaco, arginina, lisina, histidina, piperidina, morfolina, piperazina, trietil amina.

A invenção é também descrita pelos seguintes exemplos, dados a título de ilustração da invenção.

Exemplo 1: Preparo do 5-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno

[2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

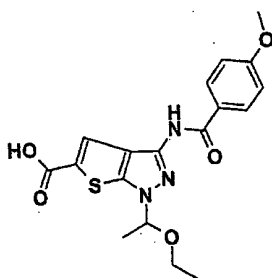


Em um balão de 20 ml sob argônio são introduzidos sucessivamente o ácido 1-(1-Etoxi-etil)-3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxílico (0,3 g, 0,77 mmol), o tetra fluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra metil urônio (TBTU) (0,247 g, 0,77 mmol, 1 eq.), dimetilformamida (3,85 ml) e a fenilhidrazina (0,151 ml, 1,54 mmol, 2 eq.). À mistura reacional é acrescentada a trietilamina (0,322 ml, 2,31 mmols, 3 eq.). A mistura é agitada a uma temperatura próxima de 60°C, durante 15 horas. O solvente é em seguida evaporado sob vácuo e o óleo residual é diluído com 15 ml de acetato de etila e 10 ml de água. A fase aquosa é isolada, depois acidificada com pH 4-5 antes de ser extraída com o acetato de etila (3 x 15 ml). As fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas a seco sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel com, como purificador, uma mistura 1:1 acetato de etila/ heptano. O produto obtido sob a forma de óleo (0,310 g, 84 %, Rf = 0,47 (1:9 MeOH / diclorometano) é colocado sem outra purificação em 5 ml de tetrahidrofurano e 2,5 ml de ácido clorídrico 2,5 N. A mistura reacional é então aquecida a uma temperatura próxima de 50°C, durante 2 horas, depois é resfriada à temperatura ambiente. À mistura são acrescentados 15 ml de água. Um precipitado se forma. O tetrahidrofurano é evaporado e fase aquosa é neutralizada com NaOH 5N. O precipitado formado é filtrado, depois lavado com água. O sólido bege é secado em uma estufa a uma temperatura próxima de 60°C sob vácuo. O sólido seco é em seguida dissolvido na acetona e precipitado com o heptano. O 5-(N'-fenilhidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida assim obtido (86 mg, 33 %) possui uma pureza de 95 %. Rendimento global = 28 %.

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 3,85 (s, 3H); 6,72 (t amplo, J = 7,5

Hz, 1H); 6,76 (d amplo, J = 8,0 Hz, 2H); 7,05 (d amplo, J = 8,0 Hz, 2H) 7,15 (t amplo, J = 7,5 Hz, 2H); 7,85 (s amplo, 1H); 8,09 (d amplo, J = 8,0 Hz, 2H); 8,19 (s amplo 1H); 10,45 (m amplo, 1H); 11,0 (m amplo, 1H); 12,9 (m amplo, 1H). LC/EM: m = 407, ES m/z = 408 MH⁺

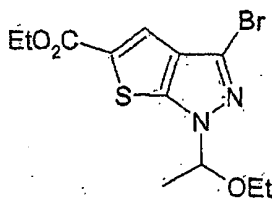
- 5 Ácido 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoilamino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxílico:



- Em um balão de 500 mL sob argônio são introduzidos 3-bromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila (10 g, 28 mmols), 4-metóxi-benzamida (7,39 g, 48 mmols, 1,7 eq), iodeto de cobre (I) (0,548 g, 2,88 mmols, 0,1 eq), fosfato tripotássico (18,34 g, 86 mmols, 3 eq) previamente pulverizado, e 180 ml de dioxano anidro previamente desgaseificado no argônio. A essa suspensão são acrescentados na seringa 0,306 ml (2,88 mmols, 0,1 equivalente de N,N-dimetiletlenodiamina. A mistura reacional é então aquecida a uma temperatura próxima de 110°C para um período de 24 horas. Então, o dioxano é evaporado sob vácuo e o resíduo é diluído com acetato de etila (300 ml) e 150 ml de água. A fase orgânica é lavada 1 vez com 100 ml de água, depois ela é secada sobre sulfato de magnésio e concentrada a seco sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador, uma mistura acetato de etila / heptano (1:1). O óleo amarelo obtido após purificação corresponde ao 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoilamino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila (7,41 g, 64 %). As fases aquosas reunidas são acidificadas com o ácido clorídrico 5N até um pH = 5-6. Um forte precipitado aparece, este é extraído com (2 x 100 ml) de acetato de etila. A fase orgânica é, por sua vez, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada a seco sob pressão reduzida. O sólido branco obtido após evaporação é triturado em uma mistura heptano / éter dietílico (1:1). Obtém-se, após filtragem, o ácido 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-

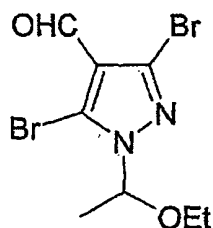
metóxi-benzoilamino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxílico sob a forma de um sólido branco (1,27 g, 11 %). O 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoilamino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila é submetido a uma saponificação, utilizando-se 50 ml de tetrahidrofurano e 20 ml de hidróxido de sódio 5N a uma temperatura próxima de 50°C, durante 5 horas. O tetrahidrofurano é, então, evaporado, a fase aquosa é diluída com 150 ml de água e o pH é ajustado em 3-4 com o ácido clorídrico 5N. O precipitado branco obtido é filtrado e lavado com água, depois secado sob vácuo a uma temperatura próxima de 60°C. São obtidos assim 7,04 g de ácido 1-(1-etóxi-etil)-3-(4-metóxi-benzoilamino)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxílico, seja 98 % que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3c] pirazol-5-carboxilato de etila:



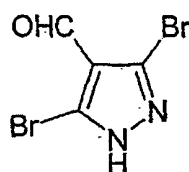
Em 50 ml de etanol sob atmosfera de argônio a uma temperatura próxima de 20°C, são introduzidos sob agitação 1,19 g (3,81 mmols) de 3,5-dibromo-1-(1-étoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxaldeído, depois são acrescentados 0,4 g (3,81 mmols) de carbonato de sódio e 0,42 ml (3,81 mmols) de 2-mercapto acetato de etila. A mistura reacional é em seguida levada ao refluxo durante 2 horas, depois é concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). O resíduo é retomado em 60 ml de [água e 60 ml de diclorometano e decantada. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, depois concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa). São obtidos assim 1,17 g de 3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3c] pirazol-5-carboxilato de etila sob a forma de um óleo amarelo claro que se cristaliza, dando cristais cremes que se fundem a 69°C.

3,5-Dibromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxiadeído



Em 30 mL de tolueno a uma temperatura próxima de 20°C, é introduzido sob agitação 1 g (3,94 mmols) de 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxaldeído, 1,5 ml (16 mmols) de etil vinil éter de 3 gotas de ácido clorídrico concentrado 12N. A mistura reacional é agitada durante 15 horas a uma temperatura próxima de 20°C, depois são derramados 1,5 ml (16 mmols) de etil vinil éter e a agitação é prosseguida durante 15 horas a uma temperatura próxima de 20°C. A mistura reacional é em seguida diluída por 20 ml de tolueno e lavada por 2 vezes com 30 ml de uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) para dar 1,19 g de 3,5-Dibromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxaldeídosf de um óleo amarelo. Espectro RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,10 (t, J=7,5 Hz : 3H); 1,64 (d, J = 6,5 Hz, 3H); 3,31 (mt : 1H); 3,51 (mt : 1H) 5,88 (q, J = 6,5 Hz : 1H); 9,73 (s : 1H).

15 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxaldeído



Em 1500 mL de éter dietílico a uma temperatura próxima de 20°C e sob atmosfera de argônio, são acrescentados sob agitação 81,7 g (0,268 mol) e 3,4,5-tribromo pirazol. A mistura é resfriada a uma temperatura próxima de 78°C, depois são derramados gota a gota 335 ml (0,536 mol) de uma solução de n-butil lítio 1,6 M no hexano em 3h15. A mistura reacional é agitada durante 1 hora e 30 minutos a uma temperatura próxima de -75°C, depois são derramados gota a gota 100 ml (1,34 mol) de dimetilformamida, mantendo-se a temperatura inferior a -70°C. Deixa-se ainda agitar durante 2 horas a uma temperatura próxima de -75°C, depois durante 15 horas a uma

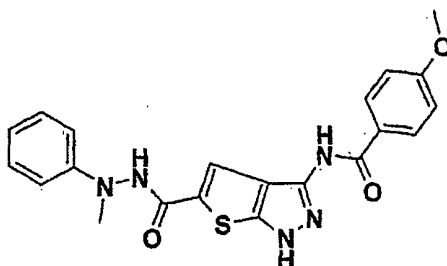
temperatura próxima de 20°C. O meio reacional é em seguida resfriado em um banho gelo-água e derramam-se 1000 ml de água. Após decantação, a fase aquosa é extraída por 500 ml de éter dietílico e por 3 vezes 500 ml de acetato de etila. A fase aquosa é em seguida acidificada por uma solução de

5 ácido cítrico com pH = 3 (observa-se a formação de um precipitado) e extraída por 2 vezes 1000 ml de éter dietílico. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, concentrada a seco sob pressão reduzida (2,7 kPa) e o sólido amarelo obtido é retomado por 300 ml de água e agitado durante 2 horas a uma temperatura próxima de 20°C. A mistura é em seguida filtrada e

10 o sólido é lavado por 2 vezes 50 ml de água, secado sob cesto ventilado, depois secada sob pressão reduzida (2,7 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim 51,3 g de 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxaldeído sob a forma de um pó amarelo que se funde a 173°C.

Exemplo 2: Preparo do 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-

15 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida

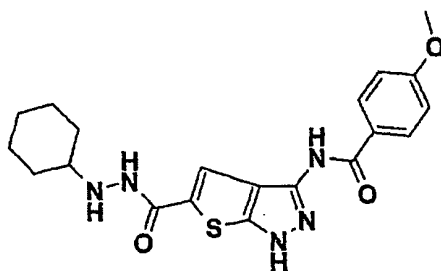


O 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida é preparado de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 36 %; RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): 3,17 (s, 3H); 3,85 (s, 1H); 6,77 (t amplo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,82 (d amplo, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,07 (d amplo, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,22 (t amplo, $J = 8,0$ Hz, 2H) 8,07 (d amplo, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,17 (s amplo, 1H); 10,75 (m amplo, 1H); 11,0 (m aferido, 1H); 12,9 (m aferido 1H). LC/EM $m = 421$, IE $m/z = 421\text{M}^+$, $m/z = 300(\text{M}-\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2)^+$, $m/z = 135\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$

20

Exemplo 3: Preparo do 5-(N'-ciclo-hexil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida.

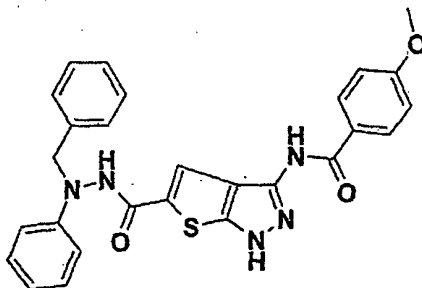
25



É preparado de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 11 %.

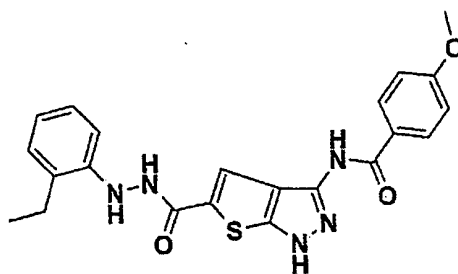
RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): 1,01 a 1,26 (m, 5H); 1,55 (m, 1H); de 1,63 a 1,90 (m, 4H); 2,73 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,84 (m, 1H); 7,06 (d amplo, $J = 8,5$ Hz, 2H) 8,02 (s amplo, 1H); 8,07 (d amplo, $J = 8,5$ Hz, 2H); 10,05 (s amplo, 1H); 10,9 (s amplo, 1H); 12,85 (s amplo, 1H). LC/EM: $m = 4,13$, ES $m/z = 414 \text{ MH}^+$

Exemplo 4: Preparo do N-[5-(N'-benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida



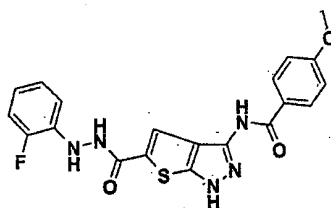
O N-[5-(N'-benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida é preparado de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 7 %. SM: ES $m/z = 498$ RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): 3,85 (s, 3H); 4,75 (s amplo, 2H); 6,75 (t amplo, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,92 (d amplo, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,07 (d amplo, $J = 8,5$ Hz, 2H); de 7,15 a 7,28 (m, 3H); 7,34 (t amplo, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,49 (d amplo, $J = 7,5$ Hz, 2H); 8,07 (m amplo, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,17 (s amplo, 1H); 10,85 (s amplo, 1H); 11,05 (m aferido, 1H); de 12,75 a 13,1 (m muito aferido, 1H). LC/EM: $m = 497$, ES $m/z = 498 \text{ MH}^+$

Exemplo 5: Preparo do N-[5-(N'-(2-etil-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida



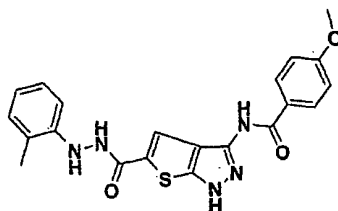
O N-{5-[N'-(2-etil-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-metóxi-benzamida é preparado de acordo com o exemplo 1. Rdt = 60%. SM: ES $m/z=436$ MH⁺. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 2,59 (q J = 7,5 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); de 6,68 à 6,77 (m, 2H); de 6,98 a 7,11 (m, 4H); 7,26 (s amplo, 1H); 8,08 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); 8,19 (s amplo, 1H); 10,5 (m aferido, 1H); de 10,7 a 11,3 (m muito aferido, 1H), de 12,5 a 13,2 (m muito aferido, 1H); LC/EM: m = 435, ES $m/z = 436$ MH⁺

Exemplo 6: Preparo do N-{5-[N'-(2-flúor-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-metóxi-benzamida



O N-{5-[N'-(2-flúor-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-metóxi-benzamida é preparado de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 65 %. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 3,85 (s, 3H); 6,73 (m, 1H); 6,82 (t amplo, J = 8,0 Hz, 1H); de 6,96 a 7,13 (m, 4H); 7,78 (s amplo, 1H); 8,09 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); 8,21 (s amplo, 1H); 10,5 (s amplo, 1H); 11,0 (s amplo, 1H); 12,9 (s amplo 1H). LC/EM: m = 425, IC $m/z = 426$ MH⁺

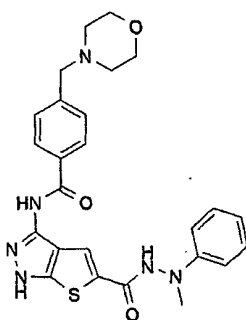
Exemplo 7: preparo do 4-metóxi-N-[5-(N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3c] pirazol-3-il]-benzamida



O 4-metóxi-N-[5-(N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3c] pira-

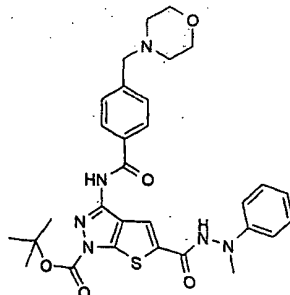
zol-3-il]-benzamida é preparado segundo o exemplo 1. Rendimento = 70 %.
 RMN. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): 2,19 (s, 3H); 3,85 (s, 3H);
 3,85 (s 3H); de 6,63 a 6,74 (m, 2H); 7,02 (m amplo, 2H); 7,08 (d amplo, $J = 8,5$
 Hz, 2H); 7,25 (s amplo, 1H); 8,08 (d amplo, $J = 8,5$ Hz, 2H); 8,19 (s amplo, 1H);
 10,5 (m aferido, 1H); de 10,7 a 11,5 (m muito aferido, 1H); de 12,3 a 13,3 (m
 muito aferido, 1H) . LC/EM: $m = 421$, ES $m/z = 422 \text{ MH}^+$

Exemplo 8: Preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il metil-benzamida



A uma solução de 0,09 g (154 μmols) de 5-(N'-metil-N'-fenil-
 10 hidrazinocarbonil)-3-(4-morfolin-4-il metil-benzoilamino)-tieno [2,3-c] pirazol-1
 carboxilato de terc-butila em 5 ml de metanol em um tubo para forno de mi-
 croondas, são acrescentados 21 mg (154 μmols) de carbonato de potássio.
 O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura pró-
 xima de 180°C , durante 3 minutos. A mistura reacional é em seguida con-
 centrada a seco sob vácuo (0,6 kPa) a uma temperatura próxima de 30°C . O
 15 resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25
 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / meta-
 nol (a 99/1 em volumes, depois 98/2 e enfim 97/3) a uma vazão de 10 ml /
 min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concen-
 20 tradas a seco sob pressão reduzida (1,0 kPa) a uma temperatura próxima de
 30°C . O resíduo é retomado em 10 ml de éter diisopropílico, triturado, depois
 reconcentrado a seco. O sólido obtido é secado na estufa sob vácuo (0,01
 kPa) a uma temperatura próxima de 60°C . São obtidos assim 40 mg de N-[5-
 (N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il
 25 metil-benzamida sob a forma de um sólido branco partido que se funde a
 242°C . SM-EI: 490 (+) = $\text{M}(+)$.

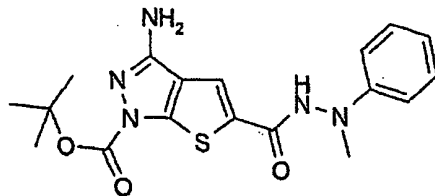
5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:



A uma solução de 0,27 g (0,70 mmol) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 20 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 193 mg (1,39 mmol) de carbonato de potássio, seguidos de 240 mg (0,87 mmol) de cloreto de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoíla; cloridrato. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 2 horas, depois ao refluxo durante 4 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25°C, depois tratada com 40 ml de água gelada. A mistura é extraída sucessivamente com 60 ml, depois 2 vezes 40 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas 2 vezes com 40 ml de salmoura saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm) purificando-se sucessivamente com diclorometano puro, depois por misturas diclorometano/ metanol (99/1 em volumes, depois 98,5 / 1,5, 98/2 e enfim 97/3) a uma vazão de 10 ml/min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (0,6 kPa) a uma temperatura próxima de 30°C. São obtidos assim 0,1 g de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-morfolin-4-il metil-benzamida sob a forma de um sólido branco partido que se funde a 190°C.

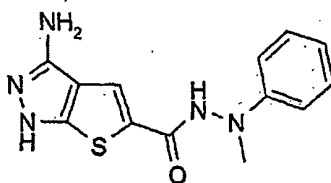
O cloreto de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoíla; cloridrato pode ser preparado de acordo com as patentes US 4.623.486 A (1986) e WO 9008128 A1.

3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:



A uma suspensão de 1,19 g (4,14 mmols) de N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carbo-hidrazida em 35 ml de diclorometano sob argônio, são acrescentados 0,58 ml (4,14 mmols) de trietilamina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 15 minutos, depois 61 mg (0,50 mmol) de 4-dimetil amino-piridina são acrescentados. A mistura reacional é em seguida resfriado a uma temperatura próxima de 0°C, e uma solução de 0,90 g (4,14 mmols) de di-terc-butil-carbonato em 15 ml de diclorometano é acrescentada gota a gota. A mistura reacional é em seguida agitada a uma temperatura próxima de 0°C durante uma hora, depois a uma temperatura próxima de 25°C, durante 3 horas. Então, é tratada com 50 ml de água, agitada a uma temperatura próxima de 25°C, depois decantada. A fase aquosa é extraída duas vezes com 30 ml de diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com água até pH neutro (2 vezes 50 ml), secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 30°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 70 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / metanol (98/2 em volumes), a uma vazão de 20 ml/min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 30°C. São obtidos 0,38 g de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tienol [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um sólido bege que se funde a 195°C.

N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carbo-hidrazida



A uma solução de 3,9 ml (32,0 mmols) de 1-metil-1-fenil-hidrazina em 180 ml de tolueno a uma temperatura próxima de 25°C e sob argônio, são acrescentados gota a gota 17,3 ml (34,5 mmols) de solução de trimetilalumínio 2M no tolueno, mantendo-se a temperatura inferior ou igual a

5 25°C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 1 hora, depois 2,7 g (11,8 mmols) de 3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carboxilato de etila são acrescentados por espatuladas. A mistura reacional é aquecida ao refluxo durante 16 horas, depois é resfriada a uma temperatura próxima de 25°C e tratada com 200 ml de uma solução de ácido

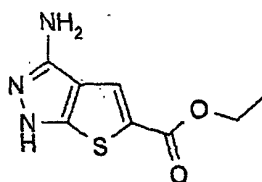
10 cítrico a 10 %. A mistura é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 30 minutos, depois 200 ml de acetato de etila são acrescentados e a mistura reacional é decantada. A fase aquosa é extraída duas vezes com 150 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados com água até um pH próximo de 6, secados sobre sulfato de magnésio, filtrados,

15 depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 30°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 200 g (0,020-0,040 mm) previamente neutralizada por purificação de uma mistura de diclorometano e de trietil amina (e volume morto), seguida por purificação com diclorometano puro (4 volumes mortos). Os produtos

20 são purificados sucessivamente com misturas diclorometano / metanol (95/5, depois 90/10 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é retomado em 40 ml de éter diisopropílico, triturado, depois filtrado sobre vidro calcinado. O sólido obtido é

25 secado sob vácuo. São obtidos assim 1,5 g de N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carbo-hidrazida sob a forma de um pó bege que se funde a 186°C.

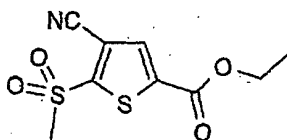
3-amino-1H-tieno [2,3c]-pirazol)-5-carboxilato de etila:



Uma suspensão de 16,4 g (0,063 mol) de 4-ciano-5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxilato de etila em 160 ml de etanol absoluto é aquecida ao refluxo até a dissolução, depois uma solução de 6,2 ml (0,126 mol) de hidrato de hidrazina em 40 ml de etanol absoluto são acrescentados gota a gota.

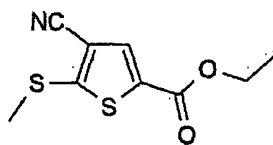
- 5 A mistura reacional é agitada ao refluxo durante 2 horas, depois 4,6 ml (0,094 mol) de hidrato de hidrazina são acrescentados gota a gota e a agitação ao refluxo é prosseguida durante duas horas. Após resfriamento a uma temperatura próxima de 25°C, a mistura é concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é retomado em 200 ml
- 10 de etanol e uma solução de 13,2 ml (0,158 mol) de ácido clorídrico a 12 N é adicionada sob agitação a uma temperatura próxima de 25°C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 4 horas, depois é derramada lentamente em 500 ml de uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio previamente resfriada a 10°C. Após agitação du-
- 15 rante 30 minutos, a mistura é extraída 3 vezes com 600 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados 2 vezes com 300 ml de salmoura saturada, secados sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 500 g
- 20 (0,020-0,045 mm), purificando-se com o acetato de etila puro. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim 3,4 g de 3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carboxilato de etila sob a forma de um pó marrom que é diretamente utilizado na etapa seguinte.
- 25 SM.El: 211 (+) = M(+).

4-ciano-5-metilsulfonil-tiofeno-2-carboxilato de etila:



A uma solução de 42,5 g (0,187 mol) de 4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila em 500 ml de diclorometano mantida a uma temperatura próxima de -5°C, é acrescentada gota a gota em 2 horas uma solução de 92,3 g (0,374 mol) de ácido 3-cloro-peroxibenzóico em 1 l de diclorometano, mantendo-se uma temperatura próxima de -5°C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de -5°C, durante 1 hora, depois é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 18 horas. Em seguida, é resfriada em um banho de gelo e tratada com 750 ml de uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e 250 ml de diclorometano. Após 30 minutos de agitação, a mistura é filtrada sobre vidro calcinado e o sólido é lavado 2 vezes com 100 ml de diclorometano. Após decantação do filtrado, a fase aquosa é extraída com 500 ml de diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados 2 vezes com 1 L de salmoura saturada, secados sobre sulfato de sódio, filtrados depois concentrados a seco sob vácuo (1,5 kPa) a uma temperatura próxima de 45°C. O resíduo é recristalizado em 200 ml de etanol. O precipitado é filtrado sobre vidro calcinado, lavado com 100 ml de etanol, secado, depois secado em um secador sob vácuo (2kPa). São obtidos assim 37 g de 4-ciano-5-metil sulfonil-tiofeno-2-carboxilato de etila sob a forma de um pó cristalino amarelo-pálido que se funde a 110°C.

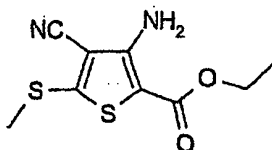
4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila



Uma solução de 50 g (0,21 mol) de 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila em 500 ml de dimetilformamida sob atmosfera de argônio é aquecida a uma temperatura próxima de 60°C, depois se introduz sob agitação uma so uma so de 71, 1 ml (0,45 mol) de isopentilnitrila em 100 ml de dimetilformamida, mantendo-se a temperatura entre 65 e 70°C. A mistura reacional é em seguida agitada a uma temperatura próxima de 60°C, durante 2 horas e 30 minutos, depois é resfriado a uma temperatura próxima de 25°C, e agitada durante 1 hora. A mistura é em seguida tratada com 1 l de água gelada, depois é agitada a uma temperatura

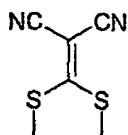
próxima de 0°C durante 1 hora. O precipitado obtido é filtrado, depois lavado sucessivamente 3 vezes com 200 ml de água e 3 vezes com 200 ml de éter de petróleo. São obtidos assim, após secagem sob pressão reduzida, 40,5 g (86 %) de 4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila sob a forma de um pó cristalino amarelo que se funde a 100°C. SM-Cl (NH₃): 245 (+) = (M+NH₄) (+).

3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila



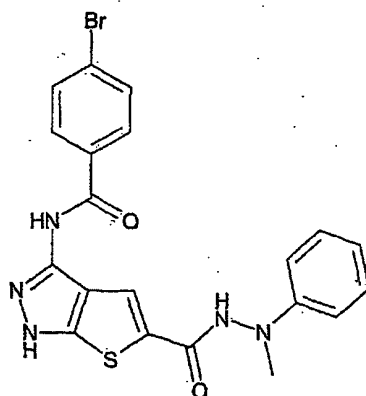
O 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila pode ser preparado por adaptação do método descrito em Synthesis 2003, 735 a partir de 89,5 g de 2-[bis-(metilsulfanil) metileno] malonitrila e substituindo-se o carbonato de potássio pela trietilamina. São obtidos, após secagem, 120,5 g (95 %) de 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila bruto sob a forma de um pó rosa que se funde a 149°C.

2-[bis-(metilsulfanil) metileno] malononitrila:



A 2-[bis-(metilsulfanil) metileno] malononitrila pode ser preparada segundo J. Med. Chem. 2003, 46, 1229 ou segundo Synth. Commun. 2003, 33, 3989.

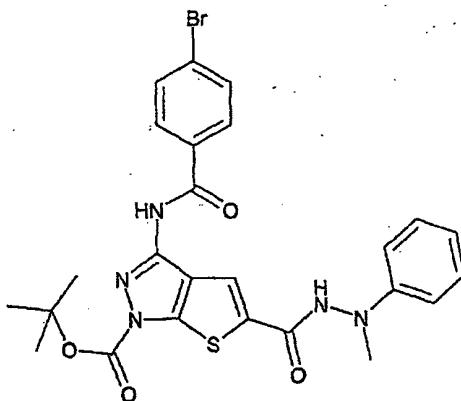
Exemplo 9: preparo de 4-Bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida



A uma solução de 0,04 g (70 μ mol) de 3-(4-Bromo-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil]-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 3 ml de metanol em um tubo para forno de microondas são acrescentados 14,5 mg (105 μ mol) de carbonato de potássio.

- 5 O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 180°C, durante 3 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35°C. O resíduo é retomado no diclorometano, depois em uma mistura de 1 ml de metanol, 4 ml de água e 10 ml de acetato de etila. Após decantação, a fase
- 10 orgânica é lavada 2 vezes com 3 ml de água, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35°C. O resíduo é retomado no éter diisopropílico, filtrado sobre vidro calcinado, secado, depois secado em uma estufa sob vácuo (0,01 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por
- 15 cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 15 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / metanol (99/1 em volumes, depois 98/2 e enfim 97/3) a uma vazão de 20 ml/min. As frações contendo produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35°C. São obtidos assim 18
- 20 mg de 4-Bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um sólido amarelo-pálido que se funde a 172°C. LC-EM-DAD-ELSD: 468 (-)/... = (M-H) (-) / ...; 470(+)/... = (M+H)(+)/... (1 Br presente).

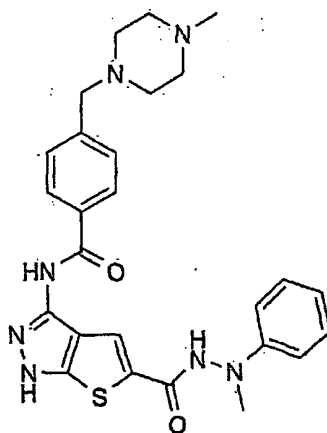
- 25 3-(4-Bromo-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil] tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:



A uma solução de 0,27 g (0,70 mmol) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 20 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 169 mg (1,22 mmol) de carbonato de potássio, seguidos de 191 mg (0,87 mmol) de cloreto de 4-bromo-benzoíla. A mistura reacional é agitada ao refluxo durante 2 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25°C, depois tratada com 40 ml de água gelada. A mistura é extraída sucessivamente com 60 ml, depois duas vezes 40 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas duas vezes com 40 ml de salmoura saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm), purificando sucessivamente com misturas diclorometano / metanol (99/1 em volumes, depois 98/2) a uma vazão de 13 ml/min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35°C. São obtidos assim 0,04 g de 3-(4-Bromo-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um sólido branco que se funde a 192°C.

O 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila é descrito no exemplo 8.

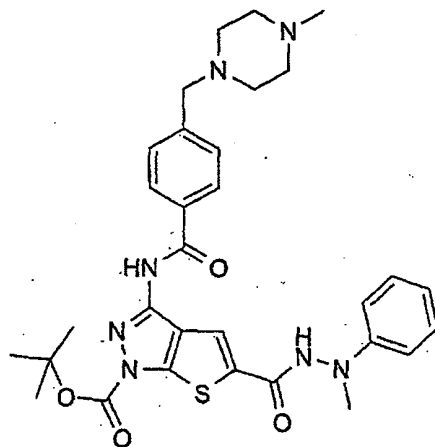
Exemplo 10: Preparo de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida



Uma solução de 0,14 g (232 μ mol) de 5-(N'-metil-N'-fenil-

hidrazinocarbonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 8 ml de metanol é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 20 minutos, depois 2 vezes durante 15 minutos adicionais. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 35°C. O resíduo é retomado em 15 ml de éter diisopropílico, triturado, filtrado sobre vidro calcinado, lavado 2 vezes com 5 ml de éter diisopropílico, secado em uma estufa sob vácuo (0,01 kPa) a uma temperatura próxima de 60°C. São obtidos assim 78 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um sólido branco partido que se funde a 246°C. LC-EM-DAD-ELSD; 504 (+) = (M+H) (+); 502 (-) = (M-H)(-).

5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila

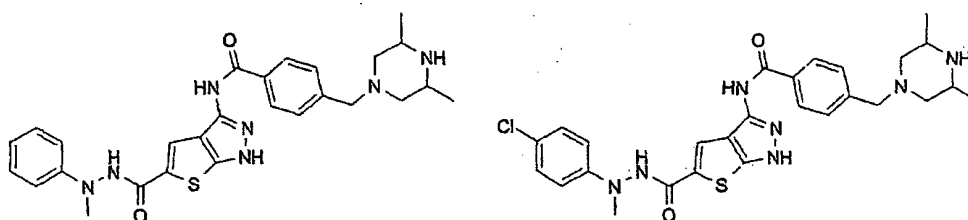


A uma solução de 0,30 g (0,77 mmol) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 16 ml de piridina sob argônio, são acrescentados 391 mg (1,55 mmol) de cloreto de 4-(4-metil piperazin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 16 horas, depois 294 mg (1,16 mmol) de cloreto de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla são acrescentados e a agitação é prosseguida durante 5 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 10°C, depois tra-

tada com 50 ml de água. A mistura é extraída 2 vezes com 100 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com água até pH neutro, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (3 kPa) a uma temperatura próxima de 30°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-0,040 mm), purificando-se sucessivamente com misturas diclorometano / metanol (98/2 em volumes, depois 97/3, depois 96/4 e enfim 95/5) a uma vazão de 15 ml/min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (3 kPa) a uma temperatura próxima de 30°C. São obtidos assim 0,14 g de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um sólido branco partido que se funde a 218°C.

O 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila é descrito no exemplo 8. O cloreto de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla pode ser preparado segundo a patente WO 03066613 A1.

Exemplo 11a e 11b: Preparo do 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida e do 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazino-carbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida

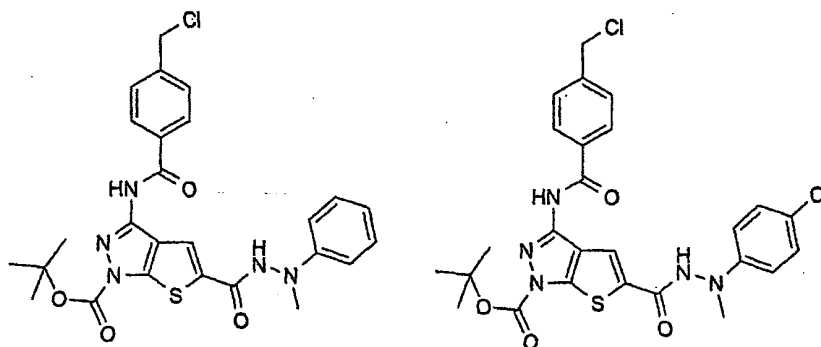


A uma solução de 290 mg (0,54 mmol) de uma mistura aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 40 mg (108 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, seguidos de 184 mg (1,16 mmol) de cis-2,6-dimetilpiperazina. A mistura

reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 3 horas, depois é derramada em uma mistura de gelo, de acetato de etila e de n-heptano. A mistura é filtrada sobre vidro calcinado, secado e secado ao ar. O sólido obtido é dissolvido em 5 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C durante 3 vezes 10 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B'). São obtidos assim 130 mg de 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde entre 192 e 202°C. LC-EM-DAD-ELSD: 518 (+) = (M+H)(+).

Isolam-se da mesma forma 49 mg de 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido que se funde a 212°C. RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): trata-se do sal da estrutura esperada com 1,18 (d, J=6,5 Hz, 6H); 2,11 (t amplo, J= 12,5 Hz, 2H); 3,00 (d, amplo, J=12,5Hz, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,33 (m amplo, 2H); 3,73 (m parcialmente oculto, 2H); 6,82 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,50 (d, J=8,0 Hz, 2H); 8,08 (d, J=8,0 Hz, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,20 (m parcialmente oculto, 2H); 8,92 (m aferido, 1H); 10,8 (s, 1H); 11,2 (s, 1H).

3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução de 0,39 g (1,0 mmol) de uma mistura aproxima-

damente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 25 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 276 mg (2,0 mmols) de

5 carbonato de potássio, seguidos de 2,0 ml (2,0 mmols) de uma solução 1M de cloreto de 4-(cloro metil) benzoíla no tetrahidrofurano. A mistura reacional é agitada ao refluxo, durante 2 horas, depois é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25°C e agitada durante 2 horas, depois é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25°C e agitada a durante 16 ho-

10 ras. Em seguida é derramada na água gelada e extraída 2 vezes com 25 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com salmoura saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 25 g (0,015-

15 0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / metanol (98/2 em volumes) a uma vazão de 10 ml/ min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 90 g (0,015-0,040 mm), purifican-

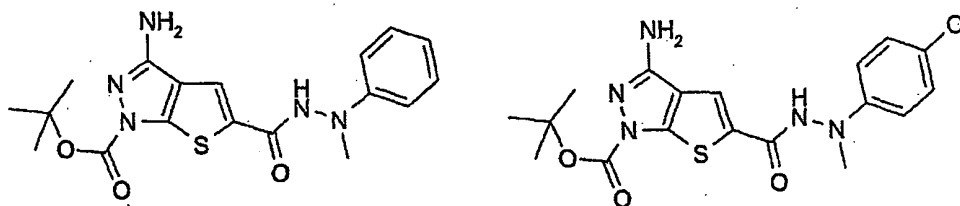
20 do com uma mistura diclorometano / metanol (98/2 em volumes) a uma vazão de 10 ml/ min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim 422 mg de uma mistura aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-

25 hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de uma espuma alaranjada. LC-EM-DAD-ELSD e SM-EI-Cl: mistura estrutura esperada (aproximadamente 70 %; M.W = 539 /...) e análogo esperado diclorado (aproximadamente 30 % ; M.W = 573 / ...). RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): mistura de confômeros aproximadamente 80% - 20% com 1,55 (s, 1,8H); 1,64 (s, 7,2H); 3,18 (s, 2,4H); 3,20 (s, 0,6H); 4,85 (s, 2H); 6,78 (t, J=7,5

30

Hz, 0,8H); 6,83 (d, J=8,0 Hz, 1,6H); 6,97 (t, J=8,0 Hz, 0,2H); 7,03 (d, J=8,0 Hz, 0,4H); 7,22 (t, J=8,0 Hz, 1,6 H); 7,32 (t, J= 8,0 Hz, 0,4H); 7,60 (d, J=8,0 Hz, 2H); 8,11 (d, J=8,0 Hz, 2H); 8,27 (s, 0,2H); 8,32 (s, 0,8H); 9,90 (s, 0,2H); 10,95 (s, 0,8); 11,7 (s, 0,2H); 11,8 (s, 0,8H).

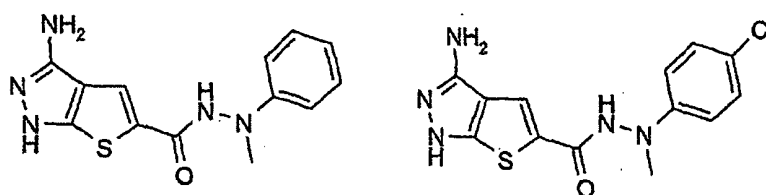
- 5 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 3-amino 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:



- A uma suspensão de 14 g (48,7 mmols) de uma mistura de (3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carbo-hidrazida (majoritário) e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila (minoritário) em 500 ml de diclorometano sob argônio, são acrescentados 1,19 g (9,74 mmols) de 4-(dimetilamino)-piridina, depois 7,4 ml (53,8 mmols) de trietil amina. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 0°C, depois uma solução de 8,5 g (39,0 mmols) de diterc-butil-dicarbonato em 200 ml de diclorometano é acrescentada gota a gota em 1 hora. A mistura reacional é em seguida agitada a uma temperatura próxima de 0°C durante uma hora, depois é aquecida à temperatura próxima de 25°C e concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 500 g (0,020-0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / metanol (99/1 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é repurificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 400 g (0,020-0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / tetrahydrofurano (98/2 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim 7,0 g de uma mistura aproximadamente 70:30 de 3-

amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um sólido bege. LC-EM-DAD-ELSD e SM-EI-Cl: mistura contendo a estrutura esperada (aproximadamente 70 %): 388 (+) = (M+H) (+).

N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c] pirazol)-5-carbohidrazida:



A uma solução de 29,6 g (45,2 mmols) de mistura de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metanossulfinil--tiofeno)-2-carbo-hidrazida (majoritária), de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metanossulfinil--tiofeno)-2-carbo-hidrazida (minoritária), de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metanossulfinil--tiofeno)-2-carbo-hidrazida (minoritária), e de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metanossulfinil--tiofeno)-2-carbo-hidrazida (majoritária), em 900 ml de etanol sob argônio, são acrescentados 650 ml (650 mmols) de uma solução 1M de hidrazina no tetrahidrofurano em 20 minutos. A mistura reacional é aquecida a uma temperatura próxima de 50°C durante 16 horas, depois é resfriado a uma temperatura próxima de 25°C e concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é retomado em 1 L de etanol e uma solução de 20 ml (240 mmols) de ácido clorídrico 12N é adicionada sob agitação a uma temperatura próxima de 25°C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 1,75 hora, depois 20 ml (240 mmols) de ácido clorídrico a 12N são adicionados. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 1 hora e 30 minutos, depois é filtrada e o sólido é lavado duas vezes com 200 ml de etanol. O filtrado é concentrado a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel de 500 g (0,020-0,040 mm)purificando com uma mistura diclorometano / metanol (90/10 em volumes), depois por uma mistura diclorometano /

metanol / amoníaco 28 % (77 / 20 / 3 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas , depois concentrados a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é retomado em 200 ml de acetato de etila e recristalizado. O sólido obtido é filtrado, se-

5 cado em um secador sob vácuo. Os licores-mãe são concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel (0,020-0,040 mm), purificando com uma mistura diclorometano / metanol / amoníaco 28 % (77 / 20 / 3 em volumes). As frações contendo o produto esperado são reunidas,

10 depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é retomado no acetato de etila, triturado, depois reconcentrado a seco nas mesmas condições. São obtidos assim no total 14 g de N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c]pirazol)-5-carbo-

15 hidrazida (majoritária), e de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(3-amino-1H-tieno [2,3-c]pirazol)-5-carbo-hidrazida (minoritária), sob a forma de uma espuma cas-

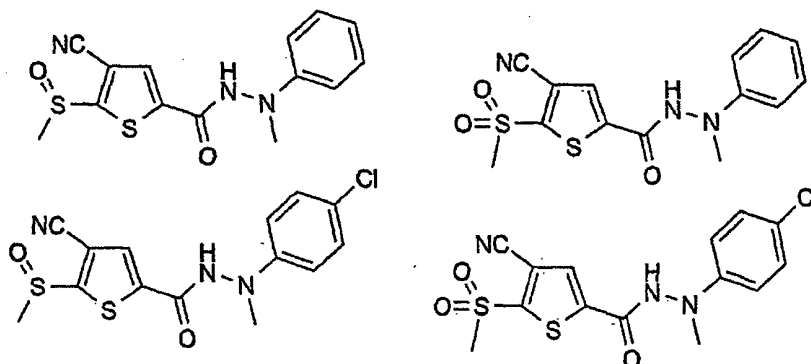
tanha que é diretamente utilizada na etapa seguinte.

N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metano-sulfinil-tiofeno)-2-carbo-

hidrazida; N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metanossulfinil--tiofeno)-2-carbo-

hidrazida; N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metano-sulfonyl-tiofeno)-2-

20 carbo-hidrazida

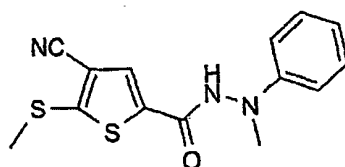


A uma solução de 27,4 g (90,3 mmols) de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metano-sulfinil-tiofeno)-2-carbo-hidrazida em 1,0 l de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 83,3 g (135,5 mmols) de oxona ® (peroximonossulfato de potássio) em 5 minutos, seguidos de 100 ml de água. A

25 mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 2

horas e 30 minutos, depois é filtrada sobre sulfato de magnésio. O sólido é lavado duas vezes com tetrahydrofurano e o filtrado é concentrado a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é retomado em 500 ml de acetato de etila, decantado e a fase aquosa é extraída com 500 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim, 29,4 g de uma mistura de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metano-sulfinil-tiofeno)-2-carbohidrazida (majoritário), de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metano-sulfonyl-tiofeno)-2-carbohidrazida (minoritário), de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metano-sulfinil-(tiofeno)-2-carbohidrazida (minoritário) e de N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-(4-ciano-5-metano-sulfonyl-tiofeno)-2-carbohidrazida (minoritário) sob a forma de uma espuma castanha que é utilizada diretamente na etapa seguinte. LC/EM: 4 picos TR = 3,11 min. M+H⁺: 320,06; TR = 3,33 min. M+H⁺: 353,99 (1Cl); TR = 3,53 min. M+H⁺: 336,04; TR = 3,88 min. M+H⁺: 369,97 (1Cl).

N'-N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metil-sulfanil-tiofeno)-2-carbohidrazida

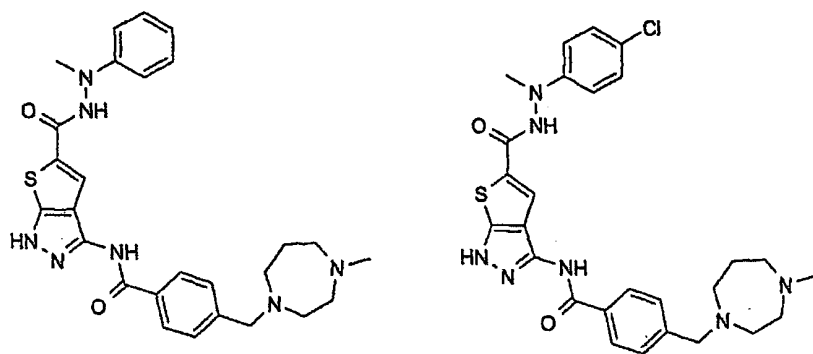


A uma solução de 24,6 ml (200,6 mmols) de 1-metil-1-fenilhidrazina em 300 ml de tolueno a uma temperatura próxima de 25°C e sob argônio, são acrescentados 100,3 ml (200,6 mmols) de solução de trimetilalumínio 2M no tolueno, diluída em 600 ml de tolueno, mantendo a temperatura inferior ou igual a 25°C. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, depois 39,3 g (172,9 mmols) de 4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila são acrescentados por espatuladas. A mistura reacional é aquecida a uma temperatura próxima de 80°C, durante 4 horas, depois é resfriada a uma temperatura próxima de 25°C e agitada durante 16 horas. Em seguida é resfriada a uma temperatura próxima de 0 e 1L de ácido clorídrico a 1N é acrescentado. A suspensão resultante é agitada a uma

temperatura próxima de 10°C durante uma hora, depois filtrada. O precipitado é secado, secado sob cesto ventilado durante 2 dias e meio, depois secado em um secador sob vácuo (2 kPa) durante 4 horas. O filtrado é decantado e a fase aquosa é extraída com 500 ml de acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, lavadas com 500 ml de salmoura saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim 29,1 g de N'-N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno)-2-carbo-hidrazida sob a forma de um pó ocre. SM-El: 303 (+) = M(+).

O 4-ciano-5-metilsulfanil-tiofeno-2-carboxilato de etila é descrito no exemplo 8.

Exemplos 12a e 12b: preparo do 4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida e do 4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metilhidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida



A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoilamino)-5-(N'(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, seguidos de 138 μ l (1,11 mmol) de N-metil-homopiperazina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 16 horas, depois é tratada com gelo. Em seguida é extraída com o acetato de etila, depois 2 vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, depois

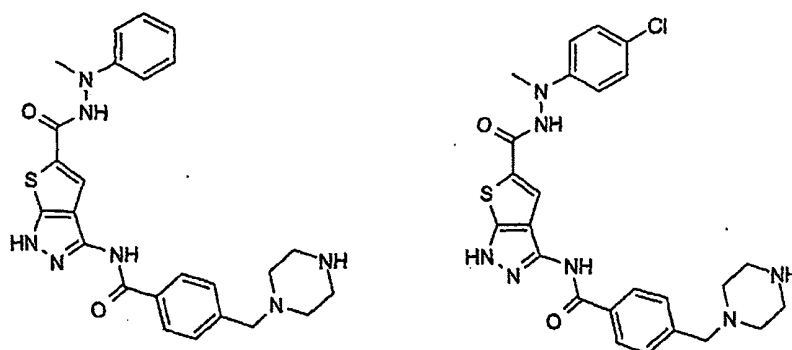
concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 3 ml de metanol e a solução é introduzida em uma tubo para forno de micro ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos.

- 5 A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatório (1 injeção: condições B'; 3 injeções: condições B). São obtidos assim 53 mg de 4-(4-metil-per-hidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um
- 10 pó amarelo. LC-EM-DAD-ELSD: 516 (-) = (M-H) (-); 518 (+) = (M+H) (+).

- Isolam-se da mesma forma 20 mg de 4-(4-metil-per-hidro-1,4-diazepin-1-il metil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido que se funde a 162°C. RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): trata-se do sal da
- 15 estrutura esperada com 2,08 (m amplo, 2H); 2,84 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); de 2,93 a 4,51 (m parcialmente oculto, 10H); 6,82 (d J=9,0 Hz, 2H); 7,24 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,63 (d amplo, J=8,0 Hz, 2H); 8,14 (d, J=8,0 Hz, 2H); 8,17 (s, 1H); 8,22 (m aferido parcialmente oculto, 1H); 10,0 (m muito aferido, 1H); 10,8 (s, 1H); 11,3 (s, 1H).

- 20 A mistura aproximadamente de 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila é descrito no exemplo 11.

- 25 **Exemplos 13a e 13b:** preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida e do N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol]-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida



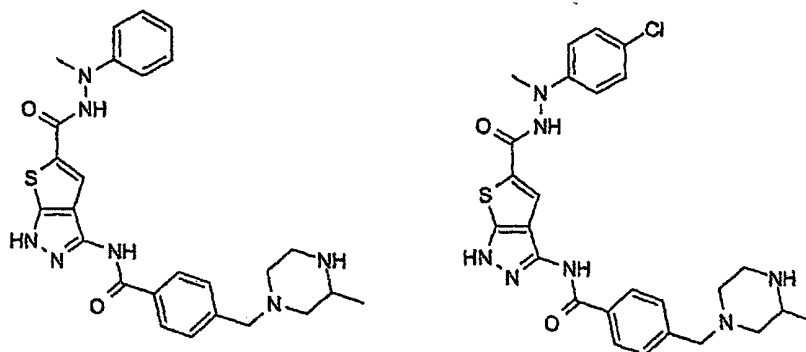
A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70: 30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, seguidos de 96 mg (1,11 mmol) de piperazina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 16 horas, depois é tratada com gelo. Em seguida, é extraída com o acetato de etila, depois 2 vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 3 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C durante 2 vezes 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 83 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde a 176°C. LC-EM-DAD-ELSD: 490 (+) = M (+H) (+).

Isolam-se da mesma forma 34 mg de N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol]-3-il}-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó alaranjado que se funde a 180°C. LC-EM-DAD-ELSD: 524(+)/... = (M+H)(+)/... (1 Cl).

A mistura aproximadamente de 70: 30 de 3-(4-clorometil-

benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

- 5 **Exemplos 14a e 14b:** preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida



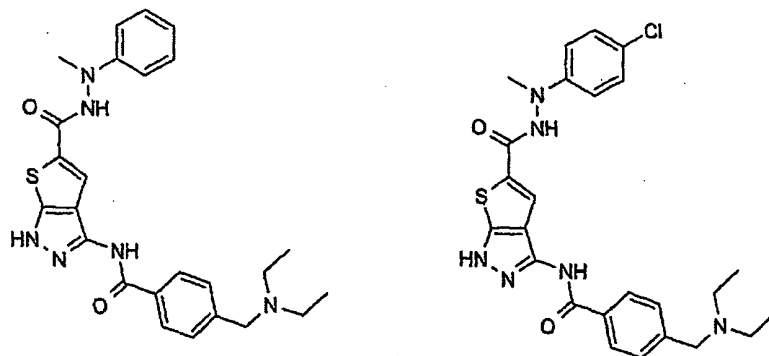
- A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, seguidos de 111 mg (1,11 mmol) de 2-metil-piperazina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 16 horas, depois é tratada com gelo. Em seguida, é extraída com o acetato de etila, depois 2 vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 3 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 12 g (0,035-0,060 mm) purificando-se inicialmente

com um gradiente de uma mistura de diclorometano / metanol (100/0 a 98/2 em volumes), depois com uma mistura diclorometano / metanol / amoníaco a 28 % (12 / 3/ 0,5 em volumes) a uma vazão de 20 ml /min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 85 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 176 a 186°C. LC-EM-DAD-ELSD: 504(+) = (M+H) (+).

- 10 Isolam-se da mesma forma 8 mg de N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um sólido amarelo-pálido que se funde de 189 a 195°C. LC-EM-DAD-ELSD: 538 (+)/... = (M+H)(+)/...(1 Cl)

- 15 A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

- 20 **Exemplos 15a e 15b:** preparo do 4-dietilaminometil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida; tri-flúor-acetato e do N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-dietilaminometil)-benzamida



- 25 A uma solução de 100 mg (0,19 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-

cloro metil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 15 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 14 mg (37 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, depois uma suspensão de 61 mg (0,56 mmol) de cloridrato de dietilamina e

5 77 mg (0,56 mmol) de carbonato de potássio em 1,5 ml de dimetilformamida. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 80 horas, depois é tratada com gelo. A mistura é em seguida extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 (v/v) de acetato de etila e de heptano. Os extra-

10 to orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, filtrados, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 30°C. O resíduo é dissolvido em 5 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa)

15 a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatório (condições B). São obtidos assim 40 mg de 4-dietilaminometil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-benzamida; trifluor-acetato sob a forma de um pó amarelo que se funde de 158 a 170°C. RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): observação de uma mistura de

20 confôrmers aproximadamente 80% - 20% com 1,25 (t, J=7,0 Hz, 6H); 3,11 (m, 4H); 3,18 (s, 3H); 4,41 (d, J=5,5 Hz, 2H); 6,77 (t, J= 7,5Hz 0,8H); 6,82 (d, J=8,0 Hz, 1,6H); 6,94 (t, J=7,5 Hz, 0,2H); 7,02 (d, J=8,0 Hz, 0,4H); 7,22 (t, J=8,0 Hz, 1,8H); 7,31 (t, J=8,0 Hz, 0,2H); 7,69 (d amplo, J=8,0 Hz, 2H); 8,17 (d, parcialmente oculto, J=8,0 Hz, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,51 (m aferido, 1H); 9,71 (s, 0,2H);

25 10,75 (s, 0,8H); 11,25 (s amplo, 0,2H); 11,35 (s amplo, 0,8H); 13,0 (m muito aferido, 1H).

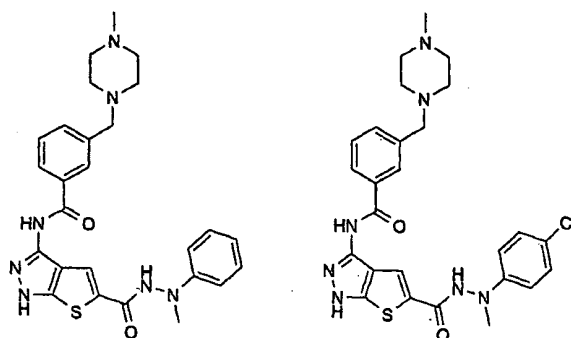
Isolam-se da mesma forma 14 mg de N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-dietilaminometil-benzamida sob a forma de um sólido amarelo-pálido que se funde 170 a

30 178°C. LC-EM-DAD-ELSD: 511 (+)/... = (M+H)(+)/... (1Cl).

A mistura aproximadamente de 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-

carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 16a e 16b: Preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

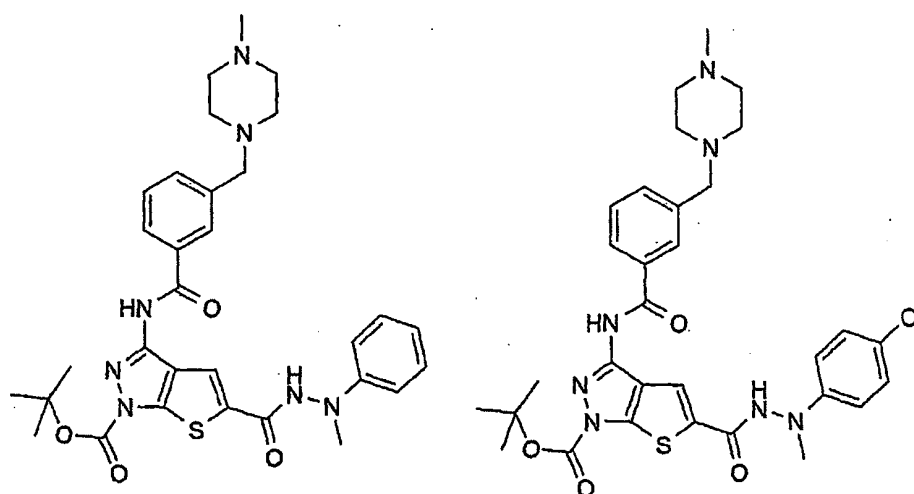


Uma solução de 0,07 g (116 μ mols) de uma mistura aproximadamente 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 4 ml de metanol é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 70 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 149 a 156°C. LC-EM-DAD-ELSD: 502(-) = (M-H)(-); 504(+) = (M+H)(+).

Isolam-se da mesma forma 29 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido que se funde de 149 a 159°C. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): 2,43 (m aferido parcialmente oculto, 2H); 2,79 (s, 3H); 3,03 (m aferido, 2H); 3,17 (s, 3H); de 3,25 a

3,88 (m parcialmente oculto, 4H); 3,74 (s amplo, 2H); 6,82 (d, $J=9,0$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J=9,0$ Hz, 2H); 7,54 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 8,01 (d parcialmente oculto), $J=8,0$ Hz, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 9,50 (m muito aferido, 1H); 10,8 (s, 1H); 11,25 (s, 1H).

- 5 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e N-[5-(N'-(4-clorofenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoilamino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila:

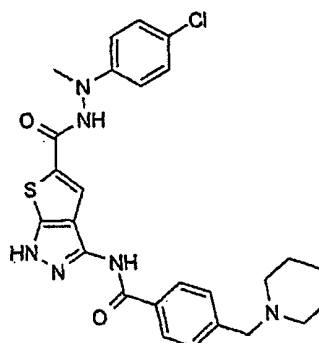
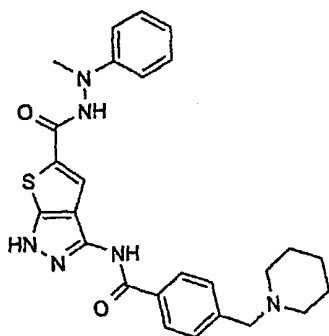


- A uma solução de 0,20 g (0,52 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-amino-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-clorofenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 15 ml de tetrahidrofurano sob argônio, são acrescentados 143 mg (1,03 mmol) de carbonato de potássio e 261 mg (1,03 mmol) de cloreto de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 16 horas, depois ao refluxo durante 3 horas. 261 mg (1,03 mmol) de cloreto de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato são acrescentados e a agitação é prosseguida ao refluxo durante 4 horas, depois a uma temperatura próxima de 25°C, durante 16 horas. 143 mg (1,03 mmol) de carbonato de potássio são acrescentados e a agitação é prosseguida ao refluxo durante 4 horas, depois a uma temperatura próxima de 25°C, durante 16 horas. A mistura reacional é em seguida resfriada a uma temperatura próxima de 25°C, depois derramada sobre água

gelada. A mistura é extraída ao acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 70 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com misturas diclorometano / metanol (95/5, depois 99/1 em volumes) a uma vazão de 40 ml / min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim 0,07 g de uma mistura de aproximadamente 70:30 de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)benzoilamino]-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de um pó branco que é utilizado diretamente na etapa seguinte. LC-EM-DAD-ELSD: produto majoritário 604(+) = (M+H)(+); 602(-) = (M-H)(-).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11. O cloreto de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato pode ser preparado segundo a patente WO 03066613 A1.

Exemplos 17a e 17b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida.



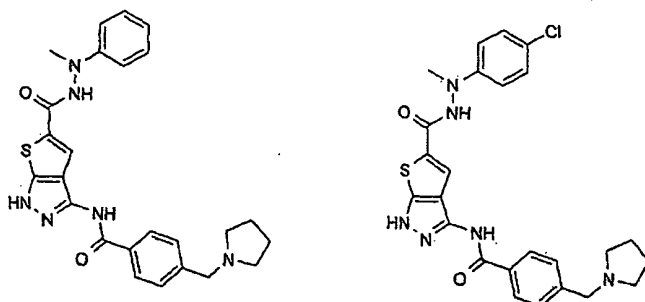
A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-cloro metil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, depois 110 μ l (1,11 mmol) de piperidina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 16 horas, depois é derramada em gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 75 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 170 a 182°C. LC-EM-DAD-ELSD: 487(-) = (M-H)(-); 489(=)=(M=H)(+).

Isolam-se da mesma forma 5 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido. LC-EM-DAD-ELSD: 523(+)/... = (M+H)(+)/... (1 Cl).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-cloro metil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplos 18a e 18b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno [2,3-c] pira-

zol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida.

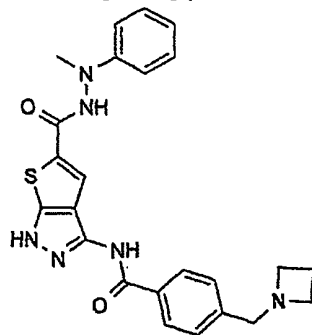


A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutil amônio, depois 93 μ l (1,11 mmol) de pirrolidina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 16 horas, depois é derramada em gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura de 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 25 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 172 a 178°C. LC-EM-DAD-ELSD: 475 (+) = (M+H) (+). Isolam-se da mesma forma 18 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 170 a 179°C. RMN ^{1} H (400 MHz, (CD $_3$) $_2$ SO d $_6$, δ em ppm): trata-se do sal da estrutura esperada com 1,87 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 4,45 (d, J=4,5 Hz, 2H); 6,82 (d, J=9,0 Hz, 2H);

7,25 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,68 (d, J=8,0Hz, 2H); 8,16 (d, J=8,0 Hz, 2H) 8,18 (s, 1H); 9,85 (m, aferido, 1H); 10,85 (s, 1H); 11,35 (s amplo, 1H); 13,0 (m muito aferido, 1H).

A mistura aproximadamente de 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplo 19: preparo do 4-azetidin-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida

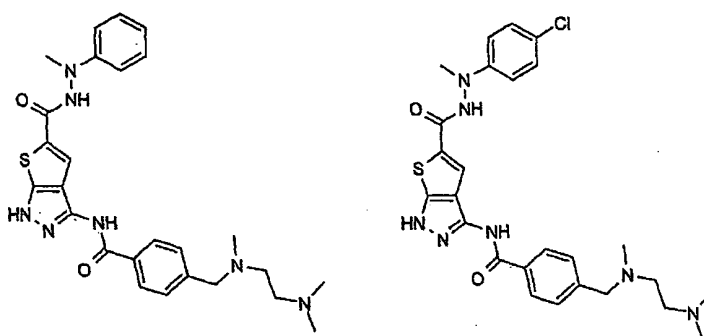


A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, depois 75 μ l (1,11 mmol) de azetidina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 16 horas, depois é derramada em gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura de 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é

purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 3 mg de 4-azetidin-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 155 a 160°C. LC-EM-DAD-ELSD: 461(+)=(M+H)(+).

5 A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

10 **Exemplos 20a e 20b:** preparo do 4-[[[(2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-[[[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil]-benzamida.



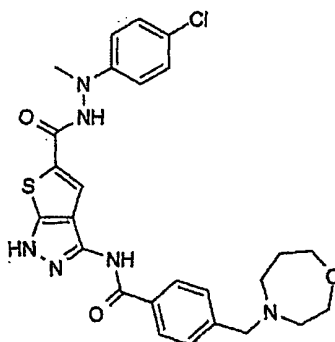
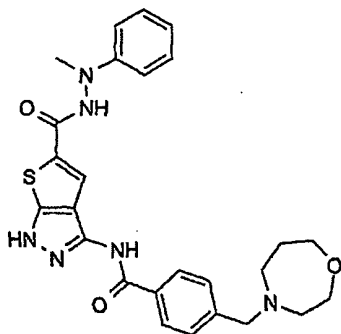
15 A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μmols) de iodeto de tetrabutilamônio, depois 144 μl (1,11 mmol) de N,N,N'-trimetil etileno diamina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 16 horas, depois é derramado no gelo. Em seguida é extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, 25 secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo

(2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 40 mg de 4-[[[(2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo. LC-EM-DAD-ELSD: 506(+) = (M+H)(+).

- 10 Isolam-se da mesma forma 26 mg de N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-[[[(2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-benzamida sob a forma de uma resina incolor. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 2,44 (m aferido parcialmente oculto, 7H); 2,82 (s, 6H); 3,17 (s, 3H); 3,37 (m amplo, 2H); 6,82 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,60 (d amplo, J = 8,0 Hz , 2H); 8,12 (d, J=8,0 Hz, 2H); 8,18 (s, 1H); 10,85 (s, 1H); 11,25 (s amplo, 1H); 13,0 (m muito aferido, 1H).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

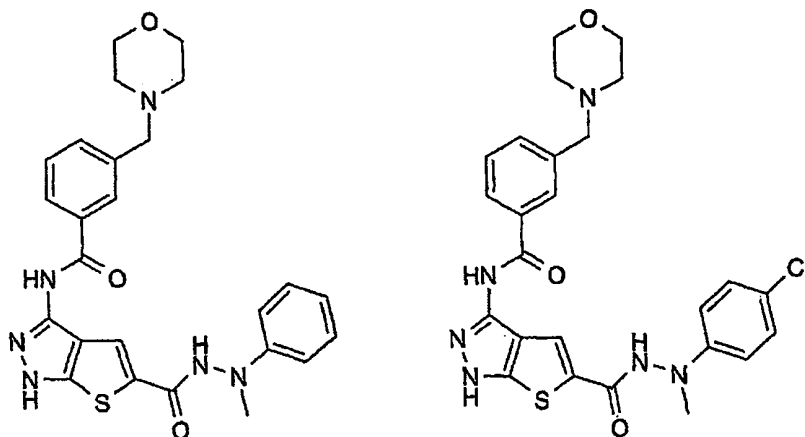
Exemplos 21a e 21b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-per-hidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida e do N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida



A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são sucessivamente acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, 153 mg (1,11 mmol) de cloridrato de homomorfina e 153 mg (1,11 mmol) de carbonato de potássio. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 16 horas, depois é derramado no gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 34 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-per-hidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 174 a 179°C. LC-EM-DAD-ELSD: 505(+) = (M+H) (+). Isolam-se da mesma forma 38 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): trata-se do sal da estrutura esperada com 2,08 (m, 2H); de 3,13 à 4,07 (m, 8H); 3,18 (s, 3H); 4,50 (s amplo, 2H); 6,82 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,70 (d amplo, J = 8,0 Hz, 2H); 8,17 (d parcialmente oculto, J=8,0 Hz, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,75 (m aferido, 1H); 10,85 (s, 1H); 11,3 (s, 1H); 12,95 (m muito aferido, 1H).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil)-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

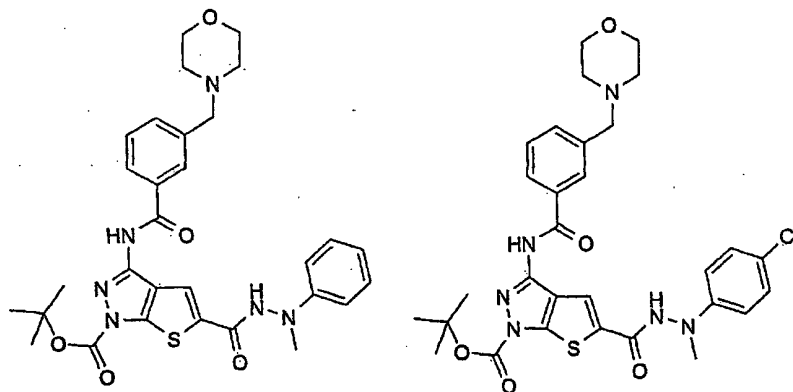
Exemplos 22a e 22b: preparo do N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida



- 5 Uma solução de 257 mg (0,44 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 4 ml de
- 10 metanol é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 3 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). São obtidos assim 105 mg de
- 15 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo que se funde de 168 a 178°C. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): observação do sal da estrutura esperada com uma mistura a 80% - 20% de confômeros tal que
- 20 3,16 (m, amplo parcialmente oculto, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,32 (m amplo, 2H); 3,63 (m amplo, 2H); 3,98 (m, amplo 2H); 4,44 (s amplo, 2H); 6,77 (t, J= 7,5 Hz, 0,8H); 6,82 (d, J=8,0 Hz, 1,6H); 6,94 (t, J= 8,0 Hz, 0,2H); 7,02 (d, J=8,0 Hz, 0,4H); 7,22 (t, J=8,0 Hz, 1,6H); 7,31 (d, J=8,0 Hz, 0,4); 7,66 (t, J=8,0 Hz, 1H); 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1H); 8,15 (m, 3H); 9,70 (s 0,2H); 10,0 (m aferido, 1H); 10,75 (s, 0,8H); 11,35 (s, 0,8H); 12,95 (m, muito aferido, 1H).

Isolam-se da mesma forma 34 mg de N-{5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il}-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida sob a forma de um pó amarelo. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): trata-se do sal da estrutura esperada com 3,07 a 3,55 (m, parcialmente oculto, 4H); 3,18 (s, 3H); 3,63 (t amplo, $J=12,5$ Hz, 2H); 3,99 (d amplo, $J=12,5$ Hz, 2H); 4,44 (s, amplo 2H); 6,82 (d, $J=9,0$ Hz, 2H); 7,25 (d amplo, $J=9,0$ Hz, 2H); de 7,60 a 7,76 (m, 2H); 8,17 (m, 3H); 9,90 (m, oculto, 1H); 10,8 (s, 1H); 11,3 (s amplo, 1H); 13,0 (m, muito aferido, 1H).

5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila

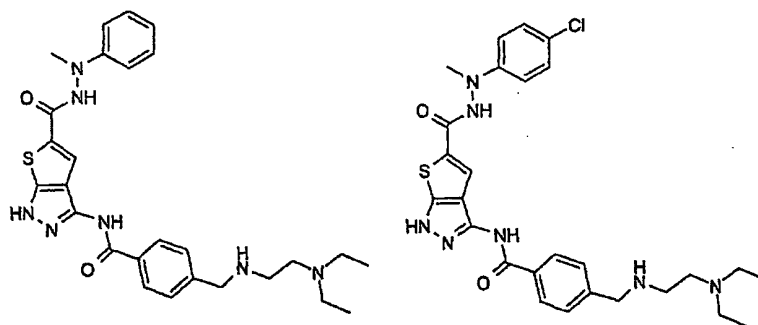


A uma solução de 0,20 g (0,52 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 15 ml de tetrahydrofurano sob argônio, são acrescentados 214 mg (1,55 mmol) de carbonato de potássio e 285 mg (1,03 mmol) de cloreto de 3-(morfolin-1-ilmetil)-benzoíla; cloridrato. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C , durante 16 horas, depois é derramado sobre água gelada. A mistura é extraída ao acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C . O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 30 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com diclorometano puro, depois com uma

mistura diclorometano / metanol (90/10 em volumes). As frações contendo os produtos esperados são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim 257 mg de uma mistura aproximadamente de 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila sob a forma de uma espuma amarela que é utilizada diretamente na etapa seguinte.

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrito no exemplo 11. O cloreto de 3-(morfolin-1-ilmetil)-benzoila; cloridrato pode ser preparado, segundo a patente WO 9008128 A1.

Exemplos 23a e 23b: preparo do 4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida e do N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-benzamida



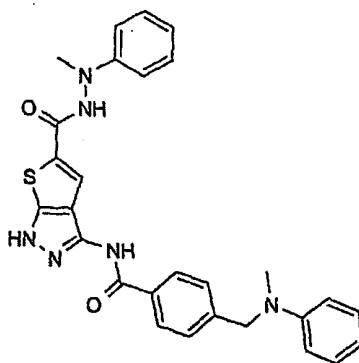
A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura aproximadamente de 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são sucessivamente acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto

de tetrabutylamônio, 156 µl (1,11 mmol) de N,N-dietiletilenodiamina e 153 mg (1,11 mmol) de carbonato de potássio. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 16 horas, depois é derramada em gelo. Em seguida, é extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B). As frações contendo os produtos esperados são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é repurificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 4 g (0,035-0,060 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano / metanol, depois com uma mistura de diclorometano e de metanol / amoníaco a 28 % (85/15 em volumes). As frações contendo os produtos esperados são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. São obtidos assim 8 mg de 4-[(2-dietil amino-etil amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida sob a forma de um pó amarelo-pálido que se funde de 143 a 150°C. LC-EM-DAD-ELSD: 520 (+)/... = (M+H) (+)/... (1 Cl).

Isolam-se da mesma forma 10 mg de N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-[(2-dietil amino-etil amino)-metil]-benzamida sob a forma de um pó amarelo. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): trata-se do sal da estrutura esperada com 1,21 (t amplo, J=7,0 Hz, 6H); 3,18 (s, 3H); 3,20 (m, aferido parcialmente oculto, 6H); de 3,29 a 3,54 (m oculto, 2H); 4,31 (m amplo, 2H); 6,82 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,64 (d amplo, J = 8,0 Hz, 2H); 8,16 (d J=8,0 Hz, 2H); 8,19 (s, 1H); 9,20 (m aferido, 2H); 10,85 (s, 1H); 11,3 (s amplo, 1H); 13,0 (m muito aferido, 1H).

A mistura de aproximadamente 70: 30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,2-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplo 24: preparo do 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il] benzamida

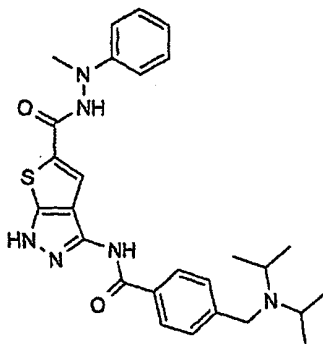


A uma solução de 200 mg (0,37 mmol) de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são sucessivamente acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio e 121 μ l (1,11 mmol) de N-metil anilina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 15 dias, depois é deramada em gelo. A mistura é em seguida extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados com salmoura saturada, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de microondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 15 g (0,015-0,040 mm), purificando-se

com uma mistura diclorometano / metanol (9/1 em volumes, depois 98/2 e enfim 97/3) a uma vazão de 10 ml / min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2,0 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por cromatografia sobre um cartucho de sílica-gel de 15 g (0,015-0,040 mm), purificando-se com uma mistura diclorometano puro, depois com uma mistura diclorometano / metanol / amoníaco a 28 % (12 / 3 / 0,5 em volumes) a uma vazão de 10 ml / min. As frações contendo o produto esperado são reunidas, depois concentradas a seco sob pressão reduzida (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatório (condições B). São obtidos assim 11 mg de 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il] benzamida sob a forma de um pó bege que se funde a 242°C. LC-EM-DAD-ELSD: 511(+) = (M+H) (+).

A mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-clorofenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila é descrito no exemplo 11.

Exemplo 25: Preparo de 4-[(diiso propil amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida; trifluoro acetato



A uma solução de 200 mg (0,37 mmol de uma mistura de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1 carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-clorofenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno

[2,3-c] pirazol-1-carboxilato de terc-butila em 6 ml de dimetilformamida sob argônio, são acrescentados 27 mg (74 μ mol) de iodeto de tetrabutilamônio, seguidos de 156 ml (1,11 mmol) de diiso propil amina. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C durante 9 dias, depois 220 μ l

5 (1,56 mmol) de diisopropilamina são acrescentados e a mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 25°C, durante 6 dias. Em seguida, é derramada em gelo e extraída 2 vezes com uma mistura 50/50 de acetato de etila e de heptano. Os extratos orgânicos são reunidos, depois concentrados a seco sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é

10 dissolvido em 4 ml de metanol e a solução é introduzida em um tubo para forno de micro-ondas. O tubo é bujonado e a mistura reacional é irradiada a uma temperatura próxima de 100°C, durante 30 minutos. A mistura reacional é em seguida concentrada a seco sob vácuo (2kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. O resíduo é purificado por LC/EM preparatória (condições B).

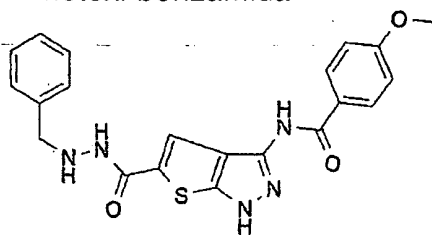
15 São obtidos assim 10 mg de 4-[(diisopropilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-benzamida; trifluoro acetato sob a forma de um pó bege que se funde de 170 a 182°C. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): para esse lote todos os sinais amplos com de 1,27 a 1,42 (m, 12H); 3,18 (s, 3H); 3,70 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); de 6,71 a 6,88 (m,

20 3H); 7,22 (t, $J=8,0$ Hz, 2H); 7,70 (m, 2H); 8,17 (m, 3H); 8,55 (s, 1H); 11,3 (s, 1H); 13,05 (s, 1H).

A mistura reacional de aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1 carboxilato de terc-butila e de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c] pirazol-1-carboxilato de

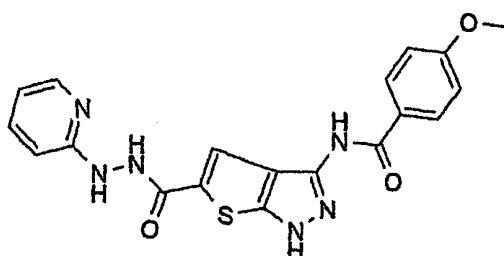
25 terc-butila foi descrita no exemplo 11.

Exemplo 26: Preparo de N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida



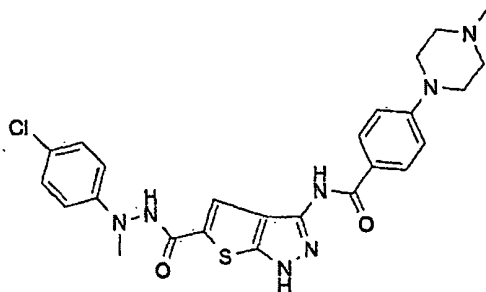
A N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida é preparado, de acordo com o exemplo 1. Rendimento = 3 %. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): 3,85 (s, 3H); 3,98 (s, 2H); 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 2H); 7,26 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,33 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J=7,5$ Hz, 2H); 7,94 (s amplo, 1H); 8,05 (d, $J=8,5$ Hz, 2H); 10,15 (s, 1H); 10,95 (m, aferido, 1H); 12,85 (m muito aferido, 1H).

Exemplo 27. Preparo de 4-Metóxi-N-[5-(N'-piridin-2-il-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida



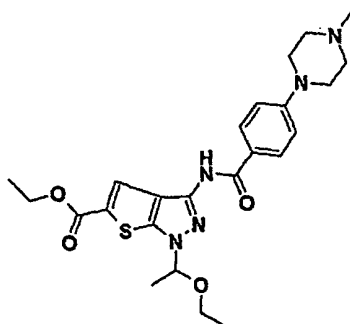
A 4-metóxi-N-[5-(N'-pirimidin-2-il-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida é preparada conforme o exemplo 1. Rdt = 56%. SM: IE $m/z=408 \text{ M}^+$. $m/z=300 (\text{M}-\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_3)^+$ $\text{M/Z}=135 \text{ C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$ pico de base. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ em ppm): 3,85 (s, 3H); 6,63 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 6,71 (m, 1H); 7,07 (d amplo, $J=8,5$ Hz, 2H); 7,54 (m, 1H); de 8,03 a 8,12 (m, 3H); 8,20 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 10,5 (s, 1H); 11,0 (s, 1H); 12,9 (s, 1H).

Exemplo 28: preparo de N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Em um balão de 20 ml sec sob argônio, é introduzido o 1-(1-etóxi-etil)-4-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila (0,5 g, 1,03 mmol, 1 eq.) e tolueno (5 ml). A suspensão é agitada a uma temperatura próxima de 0°C , depois uma solução de trimetil

- alumínio (1,54 ml , 3 eq.) é adicionada gota a gota para evitar elevações de temperaturas. Uma vez a adição concluída, deixa-se agitar durante 30 minutos a uma temperatura próxima de 25°C, depois se adiciona uma solução de N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina (0,480 g, 3,09 mmols, 3 eq.). A mistura reacional é, então, aquecida a uma temperatura próxima de 50°C, até o desaparecimento total do produto de partida. Após 2h30, deixa-se voltar a uma temperatura próxima de 25°C, depois se dilui a mistura reacional com o acetato de etila. São acrescentados aí algumas gotas de fosfato monopotássico até o fim do desprendimento gasoso, depois se deixa agitar durante 1 hora.
- Então, se evapora o solvente, depois o resíduo é dissolvido em uma mistura de diclorometano e de metanol. Coloca-se essa solução diretamente sobre sílica-gel para purificação por cromatografia, purificando-se na partida com uma mistura metanol / diclorometano (10 / 90 em volumes). Intermediária etoxi etila: LC / EM TR = 3,41 min; M+H+ 596,1, M-H-594,2. Após evaporação, o sólido obtido é colocado diretamente em 5 ml de tetrahidrofurano e 2 ml de ácido clorídrico a 5N a uma temperatura próxima de 50°C. Obtém-se assim -{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (119 mg, 22 % para as duas etapas). EM: ES m/z = 524
- MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 2,23 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); 3,17 (s, 3H); de 3,25 a 3,33 (m, parcialmente oculto, 4H); 6,82 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,00 (d amplo, J=9,0 Hz, 2H); 7,24 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,97 (d amplo, J=9,0 Hz, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 10,9 (m aferido, 1H).
- 1-(1-etóxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila:



Em um balão de 500 ml sob argônio é colocado o 3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila (10,9 g, 31 mmols), o 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (9g, 41 mmols, 1,3 eq.), iodeto de cobre (I) (0,601 g, 3,1 mmols, 0,1 eq), fosfato triptássico (20,1 g, 94 mmols, 3 eq.)
 5 previamente pulverizado, e 70 ml de dioxano anidro previamente desgaseificado ao argônio. A essa suspensão é acrescentada na seringa a N,N'-dimetiletilenodiamina (0,336 ml, 3,16 mmols, 0,1 eq.). A mistura reacional ;e então aquecida a uma temperatura próxima de 110°C para um período de 24 horas. Então, o dioxano é evaporado sob vácuo e o resíduo é diluído com o
 10 acetato de etila (300 ml) e 150 ml de água. A fase orgânica é lavada com 100 ml de água, secada sobre sulfato de magnésio, depois concentrada a seco sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador de partida, uma mistura diclorometano / metanol (90 / 10 em volumes). Obtém-se assim o 1-(1-etóxi-etil)-3-[4-(4-metil-
 15 piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila (4,05 g, 27 %) sob a forma de um óleo amarelo-pálido que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

O 3-bromo-1-(1-etóxi-etil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etila foi descrito no exemplo 1.

20 N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina

Coloca-se N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina (1,5 g, 4,68 mmols) em 20 ml de tetrahidrofurano sob agitação. São aí acrescentados 5 ml de ácido clorídrico a 5N, depois se deixa agitar a solução a uma temperatura próxima de 50°C, durante 16 horas. Então, se neutraliza
 25 a fase aquosa com soda a 5N, depois se extrai com o acetato de etila. O óleo obtido após extração é purificado por cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador de partida, uma mistura acetato de etila / heptano (10 / 90 em volumes). Obtém-se assim a N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina sob a forma de óleo amarelo-pálido, 0,53 g (72 %). (Rf = 0,48, AcOEt/ heptano 20 /
 30 80 (v/v)).

N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina

Em um balão de 20 ml previamente secado sob argônio, intro-

duz-se N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-hidrazina (0,2 g, 0,65 mmol, 1 eq) e 3,2 ml de tetrahidrofurano. A solução é resfriada a uma temperatura próxima de -10°C, depois se acrescenta uma solução 0,5 M de hexametildissililamido de potássio (1,43 ml, 1,1 eq). A solução se escurece, deixa-se agitar a essa temperatura durante 30 minutos, depois se adiciona uma solução de iodeto de metila no metil terc-butiléter (0,49 ml, 1,5 eq). Deixa-se então a mistura voltar a uma temperatura próxima de 25°C e deixa-se agitar durante 4 horas. Após tratamento com hidrogeno carbonato de sódio, extrai-se com acetato de etila. Os extratos orgânicos são reunidos, secados sobre sulfato de magnésio, depois concentrados a seco sob vácuo. O óleo residual é purificado por cromatografia sobre sílica-gel com, como purificador, uma mistura acetato de etila / heptano (10/90 em volumes). Obtém-se N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina com um rendimento de 96 % sob a forma de um sólido amarelo que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

15 N-benzidrilideno-N'-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina

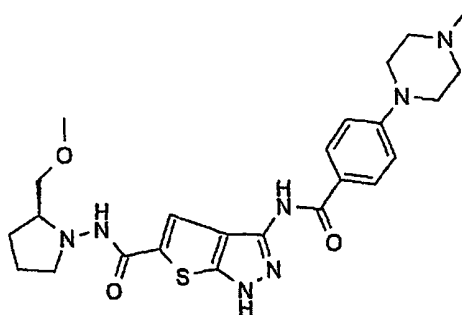
Em um balão de 500 ml, colocam-se 260 ml de 2-metil-2-butanol que se desgaseifica ao argônio, durante 30 minutos. Uma vez a desgaseificação concluída, colocam-se em um balão anexado seco sob argônio 60 ml de 2-metil-2-butanol, diacetato de paládio (II) (0,857 g, 1,27 mmol, 0,025 eq) e o ligante MePHOS (0,928g, 2,55 mmol, 0,05 eq.). Deixa-se agitar durante 30 minutos a uma temperatura próxima de 25°C. Por outro lado, no balão de 500 ml, acrescenta-se 1,4-dicloro benzeno (7,49 g, 1 eq) e soda em pó (2,85 g, 1,4 eq). O catalisador é então transferido para o balão de 500 ml que se aquece a uma temperatura próxima de 100°C. Acaba-se por aí acrescentar benzidrilideno-hidrazina (10 g, 50,9 mmols, 1 eq). Deixa-se agitar a suspensão resultante que troca de cor rapidamente (vermelho escuro) até desaparecimento total do halogeneto. Então, evapora-se o solvente a seco, depois se retoma o resíduo com diclorometano. O sólido é filtrado sobre Céelite ®, depois lavado abundantemente com diclorometano. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de cloreto de amônio, secada sobre sulfato de magnésio, depois concentrada a seco sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel com, como purificador de parti-

da, uma mistura acetato de etila / heptano (10 / 90 em volumes). Obtém-se assim N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-hidrazina (85 %) sob a forma de um sólido amarelo ($R_f = 0,35$, AcOEt / heptano 25 / 75 (v/v)).

4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

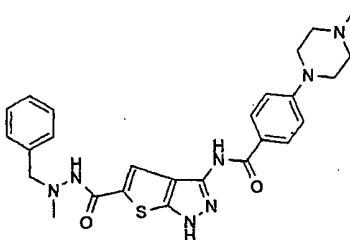
- 5 Em um balão de 250 ml, introduz-se 4-fluorobenzonitrila (12g, 99 mmols, 1 eq) e 100 ml de DMF. A essa solução acrescenta-se N-metil piperazina (16 ml, 1,6 eq, 123 mmols). A solução laranja é aquecida a uma temperatura próxima de 90 °C durante 15 horas. Então, evapora-se o solvente a seco, depois se dilui o resíduo com 500 ml de éter dietílico. A solução é lavada com uma solução de hidróxido de sódio (2 x 100 ml), depois por uma solução saturada de cloreto de sódio (100 ml). Após evaporação, o 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrila (sólido laranja, 10 g, 77 %) é utilizado sem outra purificação na etapa seguinte de hidrólise. Ele é acrescentado a uma temperatura próxima de 0°C sobre uma solução de ácido sulfúrico a 98 % (25 ml) e 5 ml de água. Aquece-se então a solução púrpura a uma temperatura próxima de 100°C, durante 8 horas. A solução é resfriada, depois hidrolisada, derramando-a sobre gelo. O pH é reajustado a 9-10 com a soda em pastilhas. O precipitado obtido é filtrado e lavado abundantemente com água, depois com tetrahidrofurano que se solubiliza parcialmente o produto. Decanta-se a água. Após evaporação a seco da fase orgânica, obtém-se um sólido que é purificado por cromatografia sobre sílica-gel como, como purificador, uma mistura metano / diclorometano (15 / 85 em volumes). Obtém-se assim 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (8,7 g, 80 %) sob a forma de um sólido branco que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

Exemplo 29: preparo de N-(2-metoxi metil-pirrolidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxamida



O N-(2-metoxi metil-pirrolidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxamida é preparado conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etila TR = 2,62 min., M+H+ 571,1, M-H-568,1; Produto final : rendimento = 33 %. EM: ES m/z = 498 MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,58 (m, 1H); de 1,70 a 1,87 (m, 2H); 2,00 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,48 (m parcialmente oculto, 4H); 2,86 (m amplo, 1H); de 2,98 a 3,36 (m aferido, 3H); 3,21 (s, 3H); 3,32 (m, 4H); 3,46 (m, 1H); 6,98 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,96 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,05 (s amplo 1H).

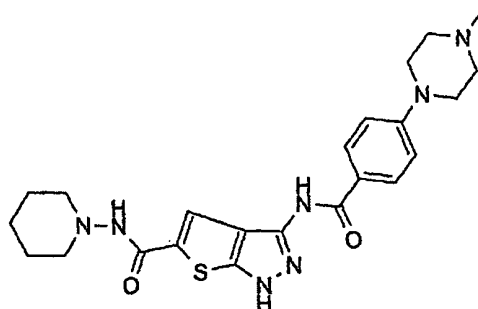
Exemplo 30: preparo da N-[5-(N'-benzil-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



A N-[5-(N'-benzil-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida é preparada conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxi etila TR = 3,19 min., M+H+ 576,1, M-H-574,2. Produto final: Rendimento = 16 %. EM: ES m/z = 504 MH+ pico de base. RMN ¹H(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): os sinais do espectro são amplos com uma mistura de rotâmeros 60 %-40 %: 2,36 (s, 3H); de 2,54 a 2,72 (m, 7H); 3,36 (m parcialmente oculto, 4H); 3,89 (s, 1,2H); 3,98 (s, 0,8H); 7,02 (d, J=8,5 HZ, 2H); de 7,16 a 7,45 (m, 5H); 7,89 (s, 0,6H); 7,99 (d, J=8,5 Hz, 2H); 8,08 (s, 0,4H); 8,85 (s, 0,4H); 9,58 (s, 0,6H); 9,70 (m aferido, 0,4H); 10,7

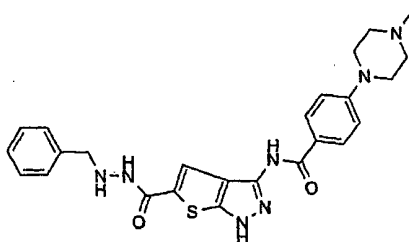
(m aferido, 0,6H); 12,65 (m aferido, 0,4H); 12,85 (m aferido, 0,6H).

Exemplo 31: preparo de N-(piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxamida



Prepara-se N-(piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c]pirazol-5-carboxamida conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxietila TR = 2,97 min., M+H+ 540,4, M-H-538,2. Produto final. Rendimento = 38 %. SM: ES m/z=468 MH+ m/z= 234,8 (M + 2H) 2+ /2 pico de base RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,55 (m amplo, 2H); 1,88 (m amplo, 4H); 2,87 (s, 3H); de 3,05 a 3,21 (m, 4H); de 3,43 a 3,59 (m, 6H); de 4,02 a 4,10 (m, 2H); 7,10 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,04 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H).

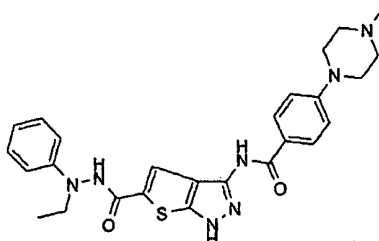
Exemplo 32: preparo de N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



Prepara-se N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxietila TA = 3,10, MH+ 562,3, MH-560,2. Produto final: rendimento = 13 %. SM: ES m/z = 490 MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 2,23 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); 3,30 (m parcialmente oculto, 4H); 3,97 (d, J=5,0 Hz, 2H); 5,37 (m, 1H); 7,00 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,25 (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,33 (t, J=7,5 Hz, 2H); 7,38 (d, J=7,5 Hz, 2H); de 7,92 a 7,98 (m, 3H); 10,1 (d, J=5,0 Hz, 1H); 10,8 (m, muito aferido 1H); 12,9 (m

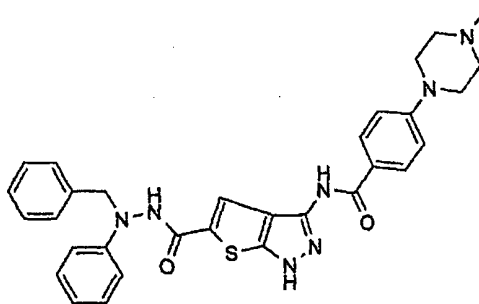
muito aferido, 1H).

Exemplo 33. Preparo de N-[5-(N-fenil-etil-N'-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



Prepara-se N-[5-(N'-etil-N-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxietila: Rt = 3,25 min. M+H+ 576,3, M-H-574,1. Produto final. Rendimento = 28 %. SM: ES m/z = 504 MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,18 (t, J=7,0 Hz, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,43 (m, 4H); 3,31 (m parcialmente oculto, 4H); 3,53 (q, J=7,0 Hz, 2H); 6,74 (t, J=7,5 Hz, 1H); 6,82 (d, J=7,5 Hz, 2H); 7,01 (d amplo, J=8,5 Hz, 2H); 7,21 (t, J=7,5 Hz, 2H); 7,98 (d amplo, J=8,5 Hz, 2H); 8,22 (s, 1H); 10,55 (s, 1H); 10,85 (m aferido, 1H); 12,9 (m aferido, 1H).

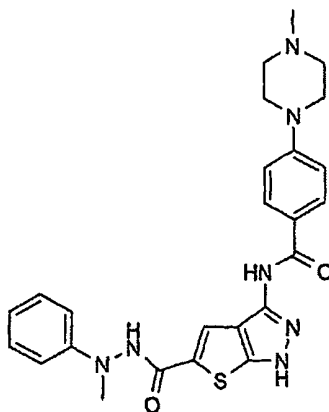
Exemplo 34: preparo de N-[5-(N'-benzil-N'-fenil hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



Prepara-se N-[5-(N'-benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxietilado: TR = 3.68 min, M+H+ 638.5. Produto final: Rendimento = 8 %. SM: ES m/z = 566 MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): todos os sinais do espectro são amplos com 2,32 (s, 3H); 2,59 (m, 4H); 3,35 (m parcialmente oculto, 4H); 4,75 (s, 2H); 6,75 (t, J=7,5 Hz, 1H); 6,81 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,02 (d, J=8,5 Hz, 2H); de 7,11 a 7,38 (m, 5H); 7,49 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,98 (d, J=8,5 Hz, 2H); 8,17 (s, 1H); 10,8 (s,

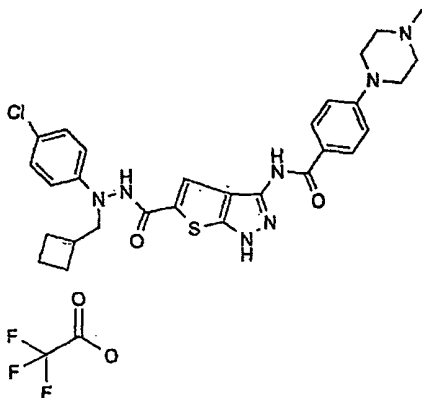
1H); 10,9 (m aferido, 1H); 12,95 (m aferido, 1H).

Exemplo 35: preparo de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



5 Prepara-se N-[5-(N'-metil-N'-fenil hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário etoxietila: TR = 2,74 min, M+H+ 561,0. Produto final: rendimento = 22 %. SM: ES m/z = 490 MH⁺ pico de base RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): todos os sinais do espectro são amplos com
10 2,32 (s, 3H); 2,59 (m, 4H); 3,35 (m parcialmente oculto, 4H); 4,75 (s, 2H); 6,75 (t, J=7,5 Hz, 1H); 6,81 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,02 (d, J=8,5 Hz, 2H); de 7,11 a 7,38 (m, 5H); 7,49 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,98 (d, J=8,5 Hz, 2H); 8,17 (s, 1H); 10,8 (s, 1H); 10,9 (m aferido, 1H); 12,95 (m aferido, 1H).

Exemplo 36: preparo de N-{5-[N'-(4-cloro-fenil-N'-ciclobutilmetil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Prepara-se N-{5-[N'-(4-cloro-fenil-N'-ciclo butil metil hidrazino-carbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário: etoxietila TR = 4,20 min., M+H+650,1, M-H-648,1. Produto final: Rdt =2%. MS:ES m/z=578

- 5 MH+= pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): De 1,71 A 1,88 (m, 3H); 2,03 (m, 1H); 2,63 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 3,14 (m amplo, 4H); de 3,47 a 3,56 (m parcialmente oculto, 2H); 3,51 (d, J=7,0 Hz, 2H); 4,07 (m amplo, 2H); 6,83 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,11 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,22 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,04 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,20 (s, 1H); 10,05 (m aferido, 1H); 10,6
10 (s, 1H); 10,95 (m aferido, 1H); 12,9 (m aferido, 1H).

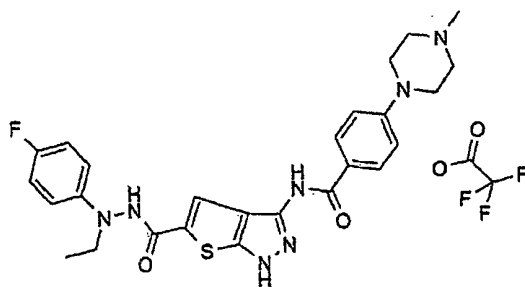
N-(4-cloro-fenil)-N-ciclobutilmetil-hidrazina

Prepara-se N-(4-cloro-fenil)-N-ciclobutilmetil-hidrazina conforme no exemplo 28.

- 15 Rendimento (2 etapas), 0,65 g (63 %). Rf = 0,43, (AcOEt / heptano 30/70 (v/v)).

N'-benzidrilideno-N-(4-cloro-fenil)-N-ciclobutilmetil-hidrazina: Rf = 0,77, (AcOEt / heptano 30/70 (v/v)) (desproteção imediata). A N-benzidrilideno-N'-(4-cloro-fenil)-hidrazina foi descrita no exemplo 28.

- Exemplo 37:** Preparo de N-{5-[N'-etil-N'-(4-flúor-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
20



- Prepara-se N-{5-[N'-etil-N'-(4-flúor-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme o exemplo 28. LC/EM intermediário: etoxietila TR = 3,20 min. M+H+ 594,2, M-H- 592,3. Produto final: Rdt = 16%. MS: ES m/z=522 MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): observação de uma mistura de ro-
25

tâmeros 80% - 20%: 1,16 (t, J=7,0 Hz, 2,4H); 1,31 (t, J=7,0 Hz, 0,6H); 2,87 (s, 3H); de 3,02 a 3,20 (m, 4H); de 3,35 a 3,59 (m parcialmente oculto, 2H); 3,50 (q parcialmente oculto), J=7,0 Hz, 1,6H); 4,08 (m, 2H); 4,30 (q, J=7,0 Hz, 0,4H); 6,83 (dd, J=4,5 e 9,0Hz, 1,6H); de 7,00 a 7,17 (m, 4, 4H); 8,03 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,17 (s, 0,8H); 9,67 (s, 0,2H); 9,77 (m aferido, 1H); 10,55 (s, 0,8H); 10,95 (m, 1H); 12,9 (m muito aferido, 1H).

N-etil-N-(4-flúor-fenil)-hidrazina

Prepara-se N-etil-N-(4-flúor-fenil)-hidrazina conforme no exemplo 28 . Óleo amarelo-pálido, 0,32 g (30 %).

10 N-benzidrilideno-N-etil-N-(4-flúor-fenil)-hidrazina:

Prepara-se N-benzidrilideno-N-etil-N-(4-flúor-fenil)-hidrazina conforme no exemplo 28.

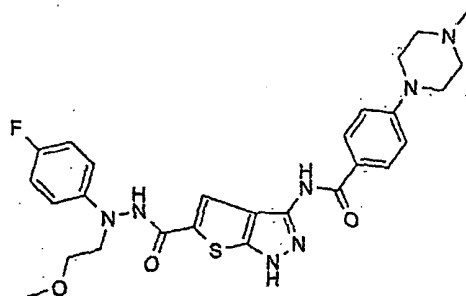
Sólido laranja, 1,9 g (86 %), Rf = 0,64 (AcOEt/ heptano 20/80 (v/v)).

15 N-benzidrilideno-N'-(4-flúor-fenil)-hidrazina:

Prepara-se N-benzidrilideno-N'-(4-flúor-fenil)-hidrazina conforme no exemplo 28.

Sólido amarelo, rendimento 54 % (Rf = 0,33, AcOEt/ heptano 10/90 (v/v)), LC/EM MH + 291,1, MH-289,2.

20 **Exemplo 38:** Preparo de N-{5-[N'-(4-flúor-fenil)-N'-(2-metóxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Prepara-se N-{5-[N'-(4-flúor-fenil)-N'-(2-metóxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme o exemplo 28. Rendimento = 45 %. MS;ES m/z=552 MH+ pico de base., RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 2,23 (s,

3H); 2,44 (m, 4H); 3,27 (s, 3H); de 3,28 a 3,31 (m, 4H); 3,58 (m, 2H); 3,64 (m, 2H); 6,83 (dd, J=4,5 e 9,0 Hz, 2H); de 6,98 a 7,06 (m, 4H); 7,98 (d, J=8,5 Hz, 2H); 8,21 (s amplo, 1H); 10,7 (s, 1H); 10,9 (m amplo, 1H); 12,9 (m aferido, 1H).

5 N-(4-flúor-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina

Prepara-se N-(4-flúor-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina conforme o exemplo 28.

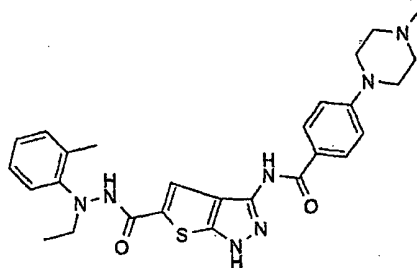
0,57 g (60 %) . Rf = 0,10 (AcOEt/ heptano 20 /80 (v/v)), LC/EM TA = 4,18, MH 183,3.

10 N'-benzidrilideno-N-(4-flúor-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina:

Prepara-se N'-benzidrilideno-N-(4-flúor-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina conforme exemplo 28.

1,2 g (66 %). Rf = 0,26 (AcOEt/ heptano 10/90 (v/v)). Preparo de N'-benzidrilideno-N-(4-flúor-fenil)-N-(2-metóxi-etil)-hidrazina conforme descrito no exemplo 37.

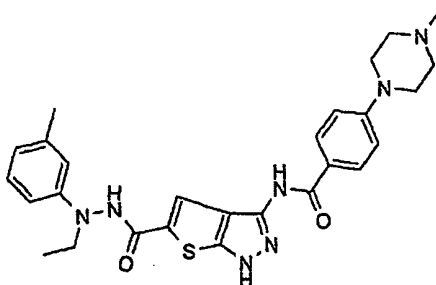
Exemplo 39: Preparo de N-[5-[N'-etil-N'-o-tolil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



Prepara-se N-[5-[N'-etil-N'-o-tolil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28. Rendimento-14 %; EM: ES m/z = 518 MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,15 (t, J=7,0 Hz, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); de 3,23 a 3,33 (m parcialmente oculto, 6H); 6,96 (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,00 (d, J=9,0 Hz, 2H); de 7,12 a 7,17 (m, 2H); 7,29 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,98 (d, J=8,5 Hz, 2H); 8,12 (s, 1H); 10,2 (s, 1H); 11,0 (m aferido, 1H); 12,9 (m muito aferido, 1H).

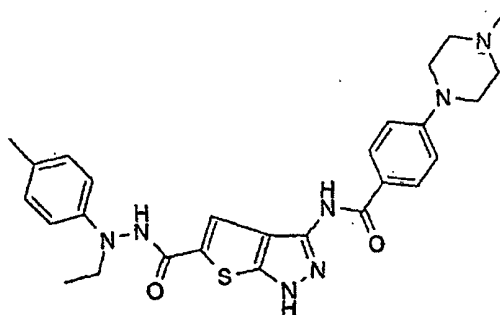
Exemplo 40: Preparo de N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-

benzamida



Prepara-se N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28. Rendimento = 18 %. EM: ES m/z = 518 MH⁺ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): observação de uma mistura de rotâmeros 80% - 20%: 1,16 (t, J=7,0 Hz, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,24 (s, 2,4H); 2,28 (s, 0,6H); 2,44 (m, 4H); de 3,25 a 3,35 (m oculto, 4H), 3,52 (q, J=7,0 Hz, 2H); 6,57 (d, J=7,5 Hz, 0,8H); de 6,59 a 6,66 (m, 1,6H); 6,73 (d, J=7,5 Hz, 0,2H); de 6,81 a 6,87 (m, 0,4H); 7,00 (d, J=9,0 Hz, 2H); 7,08 (t, J=7,5 Hz, 0,8H); 7,17 (t, J=7,5 Hz, 0,2H); 7,99 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,16 (s, 0,2H); 8,22 (0,8H); 9,62 (m aferido, 0,2H); 10,5 (s, 0,8H); 11,1 (m aferido, 1H); 12,9 (m aferido, 1H).

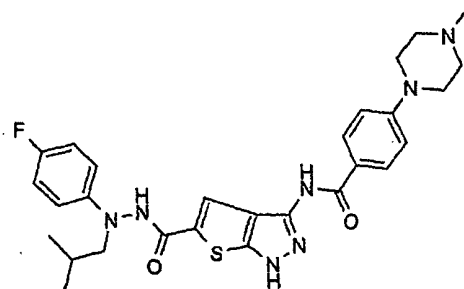
Exemplo 41: Preparo de N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Prepara-se N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28. Rendimento = 3 %. SM: ES m/z = 518 MH⁺ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 1,15 (t, J=7,0 Hz, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,45 (m, 4H); de 3,20 a 3,41 (m oculto, 4H); 3,49 (q, J=7,0 Hz, 2H), 6,73

(d, J=9,0 Hz, 2H); de 6,96 a 7,04 (m, 4H); 7,99 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,21 (s, 1H); 10,45 (s, 1H); 11,25 (m aferido, 1H); 13,1 (m aferido, 1H).

Exemplo 42: preparo de N-{5-[N'-(4-flúor-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



Prepara-se N-{5-[N'-(4-flúor-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida conforme exemplo 28. Rendimento = 59 %, SM: ES m/z = 550 MH⁺ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 0,97 (d, J=6,5 Hz, 6H); 1,91 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); de 3,24 a 3,34 (m parcialmente oculto, 6H); 6,81 (dd, J=4,5 e 9,0 Hz, 2H), de 6,98 a 7,06 (m, 4H); 7,98 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,21 (s, 1H); 10,6 (s, 1H); 11,0 (m, aferido 1H); 13,0 (m aferido, 1H).

N-(4-flúor-fenil)-N-isobutil-hidrazina

Prepara-se N-(4-flúor-fenil)-N-isobutil-hidrazina conforme exemplo 28.

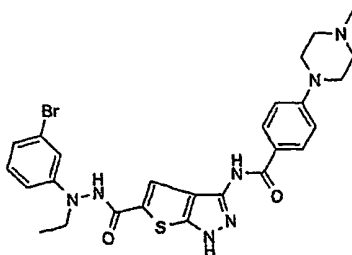
Óleo incolor, 0,62 g (82 %). R_f = 0,34 (AcOEt/ heptano 20/80 (v/v)), LC/EM TR = 2,48 min.

N'-benzidrilideno-N-(4-flúor-fenil)-N-isobutil-hidrazina

Prepara-se N'-benzidrilideno-N-(4-flúor-fenil)-N-isobutil-hidrazina, conforme exemplo 28.

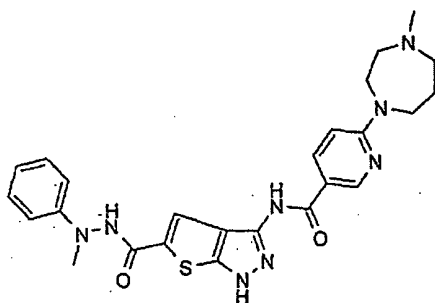
Sólido amarelo, 1,51 g (44 %). R_f = 0,52 (acetona / heptano 3/97 (v/v)), LC/EM TR = 6,03 min, sem ionização. N'-benzidrilideno-N-(4-flúor-fenil)-hidrazina fica conforme descrito no exemplo 37.

Exemplo 43: Preparo de N-{5-[N'-(3-bromo-fenil)-N'-etil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



O N-{5-[N'-(3-bromo-fenil)-N'-etil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida é preparado conforme o exemplo 28. Rdt=5%. SM: ES $m/z=582$ MH^+ pico de base. RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ em ppm): 1,16 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); de 3,26 a 3,34 (m, parcialmente oculto, 4H); 3,54 (q, $J=7,0$ Hz, 2H); 6,82 (dd, $J=2,0$ e 8,0 Hz, 1H); 6,89 (dd, $J=2,0$ e 8,0 Hz, 1H); 6,92 (t, $J=2,5$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J=9,0$ Hz, 2H); 7,16 (t, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,98 (d, $J=9,0$ Hz, 2H); 8,24 (s, 1H); 10,7 (s, 1H); 10,95 (m aferido, 1H); 12,95 (m aferido, 1H).

Exemplo 44: Preparo de 6-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-N-[5-N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-nicotinamida



Prepara-se 6-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-N-[5-N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-nicotinamida conforme exemplo 28. MS: ES $m/z=505$ MH^+ pico de base. RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ em ppm): 1,89 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,47 (m parcialmente oculto, 2H); 2,61 (m, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,67 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,80 (m, 2H); 6,71 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 6,76 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 6,82 (d, $J=8,0$ Hz, 2H); 7,22 (m, 2H); 8,15 (dd parcialmente oculto, $J=2,5$ e 9,0 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,80 (d, $J=2,5$ Hz, 1H); 10,75 (s, 1H); 11,0 (m aferido, 1H); 12,9 (m, aferido, 1H).

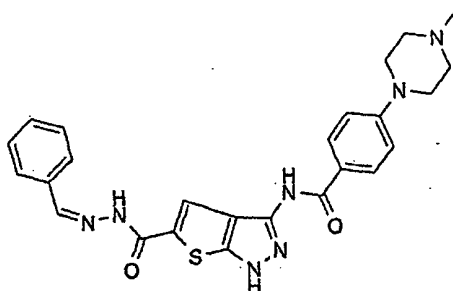
4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzamida

20

Em um balão de 100 ml introduz-se 4-fluorop benzonitrila (5g, 41

mmols, 1 eq) e 35 ml de dimetilformamida. A essa solução, acrescenta-se a N-metil homo piperazina (5,18 g, 45 mmols, 1,1 eq). A solução é aquecida a uma temperatura próxima de 90°C durante 36 horas, depois o solvente é evaporado a seco. O resíduo é diluído com 150 ml de acetato de etila e 30 ml de água. A fase aquosa é extraída com o acetato de etila e as fases orgânicas reunidas são secadas sobre sulfato de magnésio. Após evaporação, purifica-se o óleo residual por cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel como, com purificador, um gradiente 0-10 %, metanol / diclorometano ($R_f = 0,2$, metanol / diclorometano 10/90 (v/v)). 4-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-benzonitrila (sólido amarelo) é colocado diretamente em uma mistura de 20 ml de ácido sulfúrico a 98 % e de 2 ml de água. Essa solução laranja é aquecida a uma temperatura próxima de 100°C, durante 18 horas, depois ela é resfriada e hidrolisada, derramando-a sobre gelo. O pH é reajustado em 9-10 com soda em pastilhas. O precipitado amarelo obtido é filtrado e lavado abundantemente com água, depois secado sob vácuo. Obtém-se assim 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzamida (3,7 g, 38 %) sob a forma de um sólido amarelo que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

Exemplo 45: Preparo de N-[5-(benzilideno-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida.



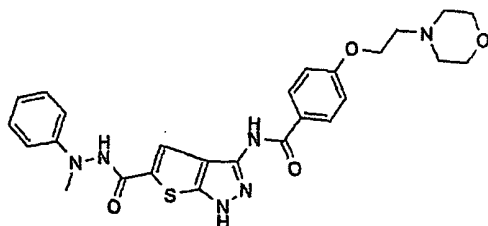
Em um balão de 5 ml seco sob argônio, coloca-se N-(5-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (0,150 g, 0,318 mmol, 1 eq), etanol (1 ml) e na seringa benzaldeído (0,048 ml, 0,47 mmol, 1,3 eq). São acrescentados à suspensão duas gotas de ácido clorídrico 5N. A mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 50°C, durante 3 horas, depois o solvente é evaporado e o resíduo é colocado diretamente sobre uma coluna de sílica-gel neutralizada. A purificação é feita com uma mistura metanol / diclorometano (10 / 90 em vo-

lumes). O produto obtido é diretamente adicionado a uma mistura de 1 ml de tetrahidrofurano e 0,5 ml de ácido clorídrico 5N. O precipitado obtido é filtrado, lavado com água e secado. Obtém-se N-[5-(benzilideno-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida sob a forma de um sólido branco (0,029 g, 16 %). EM:ES m/z = 488 MH⁺ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 2,53 (s, parcialmente oculto, 3H); 2,87 (m, 4H); 3,47 (m, 4H); 7,03 (d, J=9,0 Hz, 2H); de 7,39 a 7,49 (m, 3H), 7,79 (d, J=7,5 Hz, 2H); 8,01 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,39 (s, 1H).

10 N-(5-hidrazinocarbonil-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida:

Em um balão de 15 ml, introduz-se 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila (0,5 g, 1,03 mmol, 1 eq), etanol (2 ml) e acrescenta-se uma solução 1M de hidrazina (3,09 ml, 3,09 mmols), assim como 2 ml de hidrazina monohidrato. A mistura reacional é agitada ao refluxo durante 5 horas, depois o solvente é evaporado e o resíduo é retomado na água. O precipitado branco é filtrado, lavado com água, depois secado a uma temperatura próxima de 80°C sob vácuo. Obtém-se assim N-(5-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (0,15 g, 49 %), R_f = 0,32 (metanol / diclorometano 10 / 90 (v/v)), que é utilizado diretamente na etapa seguinte. Pode-se obter 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila por desproteção do 1-(1-etóxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-5-carboxilato de etila, conforme exemplo 28.

Exemplo 46: Preparo de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida



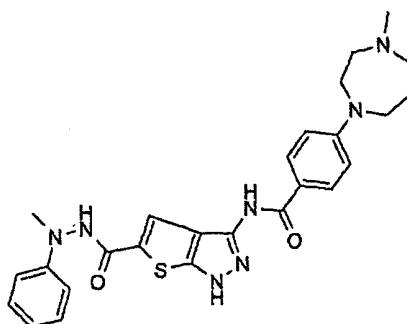
Prepara-se N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida, conforme exemplo 28. (Intermediário etoxietila: LC/EM TR = 3,10 min., MH+ 593,5). A purificação do intermediário é feita sobre sílica-gel com, como purificador uma mistura metanol / diclorometano (10 / 90 em volumes). O tratamento da etapa de desproteção é feito da seguinte forma: a mistura reacional é tratada com água, depois extraída com 5 ml de acetato de etila. A fase aquosa é basificada com soda 5N, depois extraída de novo com acetato de etila (2 x 5 ml). Essa fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio, depois concentrada a seco. O sólido amarelo obtido é triturado com heptano. Após filtragem do sólido, este é secado sob vácuo para dar N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida, 0,192 g (40 % para duas etapas). SM:ES m/z = 521 MH+ pico de base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ em ppm): 2,48 (m, parcialmente oculto, 4H); 2,72 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,58 (m, 4H); 4,18 (t, J=6,0 Hz, 2H); 6,76 (t, J=7,5 Hz, 1H); 6,82 (d, J=8,5 Hz, 2H); de 7,00 a 7,10 (m, 3H); 7,22 (t amplo, J=8,0 Hz, 2H); 8,05 (d amplo, J=8,5 Hz, 2H); 8,16 (s amplo, 1H); 10,75 (s amplo, 1H); 10,9 (m muito aferido, 1H); 12,9 (m muito aferido, 1H).

4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida

Em um balão de 250 ml, introduz-se carbonato de potássio (15,1 g, 109 mmols, 3 eq), acetonitrila (73 ml), depois 4-hidroxi-benzamida (5 g, 36,5 mmols, 1 eq). A suspensão é agitada durante 30 minutos antes da adição do cloridrato da 4-(2-cloro-etil)-morfolina (8.82 g, 47 mmols, 1,3 eq). A essa suspensão, são acrescentados 10 ml de dimetilformamida, depois a mistura reacional é agitada a uma temperatura próxima de 40°C, durante 16 horas. Evapora-se então o solvente, depois se dilui com água, e extrai-se

com diclorometano. A fase aquosa é acidificada com o ácido clorídrico 5N e reextraída ao diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio, depois concentradas a seco sob vácuo. Obtém-se assim 4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida 2,17 g (23 %) sob a forma de um sólido branco que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

Exemplo 47: Preparo de 4-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida.



Prepara-se 4-(4-metil-[1,4] diazepan-1-il)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida, conforme exemplo 28. SM:IE $m/z = 503 M^+$. $m/z = 382$. $(M-C_7H_9N_2)^+$ $m/z=217$ $C_{12}H_{15}N_3O^+$. pico de base RMN ^1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO d_6$, δ em ppm): 1,90 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,45 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,52 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,59 (m, 2H); de 6,73 a 6,79 (m, 3H); 6,82 (d, $J=8,5$ Hz, 2H); 7,21 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 7,94 (d, $J=8,5$ Hz, 2H); 8,16 (s, 1H); 10,7 (s, 1H); 10,8 (m aferido, 1H); 12,9 (m aferido, 1H). A 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzamida é descrita como no exemplo 44.

Análises por LC/EM:

As análises LC/EM foram feitas sobre um aparelho Micromass modelo LCT ligado a um aparelho HP 1100. A abundância dos produtos foi medida com o auxílio de um detector com barra de diodos HP G1315A em uma faixa de onda de 200-600 nm e um detector de dispersão de luz Sedex 65. A aquisição dos espectros de massas foi realizada em uma faixa de 180 a 800 unidades de massa atômica. Os dados foram analisados, utilizando-se o soft Micromass MassLynx. A separação foi feita em uma coluna Hypersil Gold de Thermo C18 50 x 3 mm, partículas de 3 μm , purificando-se por um

gradiente linear de 5 a 95 % de acetonitrila contendo 0,1 % (v/v) de ácido fórmico na água contendo 0,1 % (v/v) de ácido fórmico em 5 min a uma vazão de 0,8 ml/min. O tempo total de análise, incluindo o período de reequilíbrio da coluna, é de 7 min. Os espectros EM foram realizados em eletrospray (ES^+/ES^-) sobre um aparelho Platform II (Micromass). Os principais íons observados são descritos.

Purificação por LC/EM:

Os produtos podem ser purificados por LC/EM, utilizando-se um sistema Waters FractionsLynx composto de uma bomba de gradiente Waters modelo 600, de uma bomba de regeneração Waters modelo 515, de uma bomba de diluição Waters Reagent Manager, de um auto-injetor Waters modelo 2700, de duas válvulas Rheodyne modelo LabPro, de um detector com barra de diodos Waters modelo 996, de um espectrômetro de massa Waters modelo ZMD e de um coletor de frações Gilson modelo 204. O sistema é controlado pelo programa Waters FractionsLynx. Antes da purificação, as amostras são preparadas da seguinte forma: cada amostra é solubilizada no dimetil sulfóxido a uma concentração próxima de 60 mg/ml e injetada à razão de 1 ml por injeção.

Método A: a separação é feita alternadamente em duas colunas Waters Symmetry (C_{18} , 5 μM , 19 x 50 mm), uma coluna estando em curso de regeneração por uma mistura água/ acetonitrila 95/5 (v/v), contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, enquanto que a outra coluna estava em curso de separação. A purificação das colunas é conduzida, utilizando-se um gradiente linear em 11 minutos de 20 a 95 % de acetonitrila, contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoro acético, a uma vazão de 10 ml/min. À saída da coluna de separação o fluxo de solvente é dividido por um sistema LC Packing Accurate: um milésimo do efluente diluído por metanol a uma vazão de 0,5 ml/min e enviado para detectores, à razão de 75 % para o detector de barras de diodos, e os 25 % restantes para o espectrômetro de massa. O resto do efluente (999/1000) é enviado para o coletor de frações onde o fluxo é eliminado quando a massa do produto esperado não é detectada pelo FractionsLynx. As fórmulas moleculares dos produtos esperados são fornecidas ao

FractionsLynx que aciona a coleta do produto, quando o sinal de massa detectado corresponde ao íon $[M+H]^+$ e/ou ao $[M+Na]^+$. Em certos casos, dependendo dos resultados de LC/EM analítico, quando um íon intenso correspondente a $[M+2H]^{++}$ tiver sido detectada, o valor correspondente à metade da massa molecular calculada ($PM/2$) é também fornecido ao FractionsLynx. Nessas condições, a coleta é também acionada quando o sinal de massa do íon $[M+2H]^{++}$ e/ou $[M+Na+H]^{++}$ são detectados. Os produtos são coletados em tubo de vidro regulado. Após coleta, os solventes são evaporados, em evaporadores centrífugos Savant AES 2000 ou Genevac HT8 e as massas de produtos são determinadas por pesagem dos tubos após evaporação dos solventes. Alternativamente, os solventes são evaporados a seco em um evaporador rotativo sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. Cada produto obtido é analisado por LC/EM.

Método A': a separação é feita do mesmo modo que o método A, a purificação das colunas é feita com um gradiente linear em 11 minutos de 5 a 95 % de acetonitrila contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético na água, contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, a uma vazão de 10 ml/min.

Método B: a separação é feita sobre uma coluna Waters SunFire (C_{18} , 5 μ M, 30 x100 mm). A purificação é conduzida, utilizando-se um gradiente linear em 11 minutos de 5 a 95 % de acetonitrila, contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético na água contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, a uma vazão de 30 ml/min. A saída da coluna de separação, o fluxo de solvente é dividido por um sistema LC Packing Accurate: um décimo milésimo do efluente diluído por metanol a uma vazão de 1 ml/min e enviado para os detectores, à razão de 75 % para o detector de barras de diodos, e os 25 % restantes para os espectrômetros de massa. O resto do efluente (9999/10000) é enviado para o coletor de frações onde o fluxo é eliminado quando a massa do produto esperado não é detectada pelo FractionsLynx. As fórmulas moleculares dos produtos esperados são fornecidas ao FractionsLynx que aciona a coleta do produto, quando o sinal de massa detectado corresponde ao íon $[M+H]^+$ e/ou ao $[M+Na]^+$. Em certos casos, dependendo

dos resultados de LC/EM analítico, quando um íon intenso correspondente a $[M+2H]^{++}$ tiver sido detectado, o valor correspondente à metade da massa molecular calculada (MW 2) é também fornecido ao FractionsLynx. Nessas condições, a coleta é também acionada quando o sinal de massa do íon $[M+2H]^{++}$ e/ou $[M+Na+H]^{++}$ são detectados. Os produtos são coletados em tubo de vidro. Após coleta, os solventes são evaporados, em um evaporador centrífugo Jouan RC1010. Alternativamente, os solventes são evaporados a seco em um evaporador rotativo sob vácuo (2 kPa) a uma temperatura próxima de 40°C. Cada produto obtido é analisado por LC/EM.

10 O resíduo seco é retomado por metanol e de novo evaporado, levando a produtos secos sob a forma de pó.

Método B': a separação é feita do mesmo modo que o método B, a purificação das colunas é feita com um gradiente linear em 11 minutos de 10 a 95 % de acetonitrila contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético na água contendo 0,07 % (v/v) de ácido trifluoroacético, a uma vazão de 30 ml/min.

Os produtos, de acordo com a invenção, podem estar sob a forma não quiral, ou racêmica, ou enriquecida em um estereoisômero, ou enriquecida em um enantiômero; e podem eventualmente ser salificados.

20 Um produto, de acordo com a invenção, poderá ser utilizado para a fabricação de um medicamento útil para tratar um estado patológico, em particular um câncer.

A presente invenção se refere também às composições terapêuticas, contendo um composto, de acordo com a invenção, em associação com um excipiente farmacologicamente aceitável, segundo o modo de administração escolhido. A composição farmacêutica pode se apresentar sob a forma sólida, líquida ou de lipossomas.

Dentre as composições sólidas, podem ser citados pós, cápsulas, comprimidos. Dentre as formas orais, podem-se incluir as formas sólidas protegidas face ao meio ácido do estômago. Os suportes utilizados para as formas sólidas são constituídos notadamente de suportes minerais como os fosfatos, os carbonatos ou de suportes orgânicos como a lactose, as celulo-

ses, o amido ou os polímeros. As formas líquidas são constituídas de soluções de suspensões ou de dispersões. Elas contêm como suporte dispersivo seja a água, seja um solvente orgânico (etanol, NMP ou outros) ou de misturas de agentes tensoativos e de solventes ou de agentes complexantes e de solventes.

As formas líquidas serão, de preferência, injetáveis e, dessa forma, terão uma formulação aceitável para essa utilização.

Vias de administração por injeção aceitáveis incluem as vias intravenosa, intraperitoneal, intramuscular e subcutânea, a via intravenosa sendo preferida.

A dose administrada dos compostos da invenção será adaptada pelo prático em função da via de administração do paciente e do estado deste.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em mistura com outros anticancerígenos. Dentre as associações possíveis, podem-se citar:

- . os agentes alquilantes e notadamente ciclofosfamida, melfalan, ifosfamida, clorambucil, busulfan, tiotepa, predimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, procarbazina e hexametilmelamina;

- . os derivados da platina, como notadamente a cisplatina, a carboplatina ou a oxaliplatina;

- . os agentes antibióticos, como notadamente bleomicina, a mitomicina, a dactinomicina;

- . os agentes antimicrotúbulos, como notadamente a vinblastina, a vincristina, a vindesina, a vinorelbina, os taxóides (paclitaxel e docetaxel);

- . as antraciclinas, como notadamente a doxorrubicina, a daunorubicina, a idarrubicina, a epirubicina, a mitoxantrona, a losoxantrona;

- . os agentes inibidores de topoisomerasas dos grupos I e II, tais como a etoposida, a teniposida, a amsacrina, o irinotecan, o topotecan e o tomudex;

- . as fluoropirimidinas, tais como a 5-fluorouracila, a UFT, a floxu-

ridina;

. os análogos de citidina, tais como a 5-azacitidinam, a citarabina, a gemcitabina, a 6-mercaptopurina, a 6-tioguanina;

5 . os análogos de adenosina, tais como a pentostatina, a citarabina ou o fosfato de fludarabina;

. o metotrexato e o ácido folínico;

. as enzimas e compostos diversos, tais como a L-asparaginase, a hidroxiuréia, o ácido transretinóico, a suramina, a dexrazoxana, a amifostina, a herceptin, assim como os hormônios estrogênicos, androgênicos;

10 . os agentes antivasculares, tais como os derivados da combretastatina ou da colchicina e seus pró-fármacos.

Também é possível associar aos compostos da presente invenção um tratamento por radiações. Esses tratamentos podem ser administrados simultaneamente, separadamente, seqüencialmente. O tratamento será
15 adaptado pelo médico em função da doença a tratar.

A progressão do ciclo celular é freqüentemente gerada por quinases ciclina dependentes (CDK) que são ativadas por uma interação com proteínas pertencentes à família das ciclinas, ativação que termina pela fosforilação de substratos e finalmente pela divisão celular. Além dos inibidores
20 endógenos das CDK que são ativadas (família das INK4 e KIP/CIP) regulam, de forma negativa a atividade das CDK. O crescimento das células normais é devido a uma balança entre os ativadores de CDK (as ciclinas) e os inibidores endógenos de CDK. Em vários tipos de cânceres, a expressão ou atividade aberrante de vários desses reguladores do ciclo celular foi descrita.

25 A ciclina E ativa a quinase Cdk2 que age em seguida para fosforilar a proteína pRb (proteína de retinoblastoma) resultante em um engajamento na divisão celular irreversível e uma transição para a fase S (PL Too-good, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6); 487-498. A quinase CDK2 e pode ser CDK3 são necessárias para a progressão na fase G1 e a entrada
30 em fase S. Quando da formação de complexo com a ciclina E, elas mantêm a hiperfosforilação de pRb para auxiliar a progressão da fase G1 em fase S. Nos complexos com a Ciclina A, CDK2 exerce um papel na inativação de

E2F, e é necessária para o resíduo da fase S (TD. Davies et al. (2001) Structure 9, 389-3).

O complexo CDK1/ciclina B regula a progressão do ciclo celular entre a fase G2 e a fase M. A regulação negativa do complexo CDK/Ciclina B impede as células normais de entrarem em fase S, antes que a fase G2 tenha sido correta e completamente concluída. (K.K. Roy and E.A. Sausville Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1669-1687.

Um nível de regulação da atividade das CDK existe. Os ativadores de ciclina dependentes quinase (CAK) têm uma ação positiva de regulação das CDK. CAK fosforila as CDK sobre o resíduo treonina para tornar a enzima alvo totalmente ativa.

A presença dos defeitos nas moléculas que intervêm sobre o ciclo celular acarreta a ativação das CDK e a progressão do ciclo, é normal querer inibir a atividade das enzimas CDK para bloquear o crescimento celular das células cancerosas.

Numerosas proteínas implicadas na segregação dos cromossomos e a ligação do fuso foram identificadas no levedo e na drosófila. A desorganização dessas proteínas leva à não segregação dos cromossomos e a fusos monopolares ou desorganizados. Dentre essas proteínas, certas quinases, das quais Aurora e Ipl1, provenientes respectivamente de drosófila e de *S. Cerevisiae*, são necessárias para a segregação dos cromossomos e a separação do centróssoma. Um análogo humano de Ipl1 de levedo foi recentemente clonado e caracterizado por diferentes laboratórios. Essa quinase, denominada Aurora 2, STK15 ou BTAK pertence à família das quinases com serina/treonina. Bischoff et al. mostraram que Aurora 2 é oncogênica e é amplificada nos cânceres colo-retais humanos (EMBO J, 1998k 17, 3052-3065). Foi também exemplificado nos cânceres, implicando tumores epiteliais, tais como o câncer do seio.

Tie-2 (TEK) é um membro de uma família de receptores com tirosina quinase, específico das células endoteliais. Tie2 é o primeiro receptor com atividade tirosina quinase do qual se conhece, ao mesmo tempo o agonista (angiopoietina 1 ou Ang 1) que estimula a autofosforilação do re-

ceptor e a sinalização celular [S.Davis et al (1996) Cell 87, 1161-1169] e a antagonista (angiopoietina 2 ou Ang2) [P.C.Maisonpierre et al. (1997) Science 277, 55-60]. A angiopoietina 1 pode sinergizar com o VEGF nos últimos estágios da neoangiogênese [Asahara T. Circ. Res. (1998) 233-240]. As experiências de "knock-out" e as manipulações transgênicas da expressão de Tie 2 ou de Ang1 levam a animais que apresentam defeitos de vascularização [D.J. Dumont et (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909 et C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]. A ligação de Ang1 a seu receptor leva à autofosforilação do domínio quinase de Tie2 que é essencial para a neovascularização, assim como para o recrutamento e a interação dos vasos com os perícitos e as células musculares lisas; esses fenômenos contribuem para a maturação e a estabilidade dos vasos novamente formados [P.C. Maisonpierre et al (1997) Science 277, 55-60]. Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 et Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834, mostraram uma inibição do crescimento e da vascularização tumoral, assim como uma diminuição das metástases de pulmão, quando de infecções adenovirais ou de injeções do domínio extracelular de Tie-2 (Tek) em modelos de xenoenxertos de tumor do seio e de melanoma.

Os inibidores de Tie2 podem ser utilizados nas situações onde uma neovascularização é feita de forma inapropriada (isto é, na retinopatia diabética, a inflamação crônica, a psoríase, o sarcoma de Kaposi, a neovascularização crônica devido à degeneração macular, a artrite reumatóide, o hemoangioma infantil e os cânceres).

FAK é uma tirosina quinase citoplasmática que exerce um papel importante na transdução do sinal transmitido pelas integrinas, família de receptores heterodiméricos da adesão celular. FAK e as integrinas são colocadas em estruturas perimembranárias denominadas placas de aderência. Foi mostrado em numerosos tipos celulares que a ativação de FAK, assim como sua fosforilação sobre resíduos-tirosina e, em particular, sua autofosforilação sobre a tirosina 397 eram dependentes da ligação das integrinas a seus ligantes extracelulares e, portanto, induzidas, quando da adesão celular [Kornberg L, et al. J. Biol. Chem. 267 (33): 23439-442. (1992)]. A autofosfori-

lação sobre a tirosina 397 de FAK representa um local de ligação para uma
 outra tirosina quinase, Src, via seu domínio SH2 [Schaller et al. Mol. Cell.
 Biol. 14: 1680-1688. 1994; Xing et al. Mol. Cell. Biol. 5: 413-421. 1994]. Src
 pode então fosforilar FAK sobre a tirosina 925, recrutando assim a proteína
 5 adaptadora Grb2 e induzindo em certas células a ativação da via rasa e
 MAP quinase implicada no controle da proliferação celular [Schlaepfer et al.
 Nature; 372: 786-791.1994; Schlaepfer et al. Prog. Biophy. Mol. Biol. 71:
 435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, J.Biol. Chem. 272:13189-13195.
 1997]. A ativação de FAK pode também induzir a via de sinalização jun NH2-
 10 terminal quinase (JNK) e resultar na progressão das células para a fase G1
 do ciclo celular [Oktay et al., J. Cell. Biol. 145: 1461-1469. 1999]. Fosfatodili-
 nitol-3-OH quinase (PI3-quinase) se liga também à FAK sobre a tirosina
 397 e essa interação poderia ser necessária à ativação de PI3-quinase
 [Chen and Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling et
 15 al. J.Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. O complexo FAK/Src fosforila dife-
 rentes substratos como a paxilina e p130CAS nos fibroblastos [Vuori et al.
 Mol., Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Os resultados de numerosos estudos sustentam a hipótese que
 os inibidores de FAK poderiam ser úteis no tratamento do câncer. Estudos
 20 sugeriram que FAK pode exercer um papel importante na proliferação e/ou
 na sobrevivência celular *in vitro*. Por exemplo, nas células CHO, certos autores
 demonstraram que a superexpressão de p15FAK leva a uma aceleração da
 transição G1 a S, sugerindo que p125FAK favorece a proliferação celular
 [Zhao J.-H et al. J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. Outros autores mostra-
 25 ram que células tumorais tratadas com oligonucleotídeos anti-sentido de
 FAK perdem sua adesão e entram em apoptose (Xu et al, Cell Growth Differ.
 4:413-418. 1996). Foi também demonstrado que FAK promove a migração
 das células *in vitro*. Assim, fibroblastos deficientes para a expressão de FAK
 (ratos "knockout" para FAK) apresentam uma morfologia arredondada, defici-
 30 ências de migração celular em resposta a sinais quimiotáticos e esses defei-
 tos são suprimidos por uma reexpressão de FAK [DJ. Sieg. et al., J. Cell Sci-
 ence. 112:2677-91. 1999]. A superexpressão do domínio C-terminal de FAK

(FRNK) bloqueia o estiramento das células aderentes e reduz a migração celular *in vitro* [Richardson A. and Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. A superexpressão de FAK em células CHO, COS ou em células de astrocitoma humano favorece a migração das células. A implicação de FAK na

5 promoção da proliferação e da migração das células em numerosos tipos celulares *in vitro* sugere o papel potencial de FAK nos processos neoplásicos. Um estudo recente demonstrou efetivamente o aumento da proliferação das células tumorais *in vivo* após indução da expressão de FAK em células de astrocitoma humano [Cary L.A. et al. J. Cell Sci. 109: 1787-94. 1996;

10 Wang D et al. J. Cell Sci. 113: 4221-4230.2000]. Além disso, estudos imunohistoquímicos de biópsias humanas demonstram que FAK era superexpresso nos cânceres da próstata, do seio, da tireóide do cólon, do melanoma, do cérebro e do pulmão, o nível de expressão de FAK estando diretamente correlacionado com os tumores que apresentam o fenótipo o mais agressivo

15 [Weiner TM, et al. Lancet. 342 (8878): 1024-1025. 1993; Owens et al. Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K et al. Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D et al. J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

KDR (Kinase Insert Domain Receptor) também denominada VEGF-R2 (vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) é expressa uni-

20 camente nas células endoteliais. Esse receptor se fixa no fator de crescimento angiogênico VEGF, e serve assim de mediador a um sinal transducional via a ativação de seu domínio quinase intracelular. A inibição direta da atividade quinase de VEGF-R2 permite reduzir o fenômeno de angiogênese em presença de VEGF exógeno (vascular Endothelial Growth Factor: fator

25 de crescimento vascular endotelial) (Strawn et al. Cancer Research, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Esse processo foi demonstrado notadamente com o auxílio de mutantes VEGF-R2 (Millauer et al. Cancer Research, 1996, vol. 56, p.1615-1620). O receptor VEGF-R2 parece não ter nenhuma outra função no adulto que aquela ligada à atividade angiogênica do VEGF. Por con-

30 sequinte, um inibidor seletivo da atividade quinase do VEGF-R2 só deveria demonstrar pouca toxicidade.

Além desse papel central no processo dinâmico angiogênico,

resultados recentes sugerem que a expressão de VEGF contribui para a sobrevivência das células tumorais após quimio e radioterapias, sublinhando a sinergia potencial de inibidores de KDR com outros agentes (Lee et al. Cancer Research, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

5 Protocolos experimentais sobre os testes biológicos

1. Aurora 1 e Aurora 2

O efeito inibidor de compostos face às quinases Aurora 1 e Aurora 2 é determinado por um teste enzimático, utilizando uma detecção de radioatividade.

- 10 A atividade quinase de Aurora 1 e Aurora 2 é avaliada pela fosforilação do substrato Numa-histidina em presença de ATP radiomarcado ($[^{33}\text{P}]\text{ATP}$), utilizando placas 96 cavidades tipo Flash plate, onde o níquel-quelado é fixado na superfície da microplaca. A quantidade de fosfato ^{33}P incorporado ao substrato NuMA é proporcional à atividade da enzima Aurora
- 15 1 ou Aurora 2.

Proteínas:

As proteínas são produzidas no laboratório de produção de proteínas do grupo Sanofi-Aventis.

- Aurora 1: complexo recombinante Aurora-B/INCENP-C3, purificado a aproximadamente 50 % cuja extremidade N-terminal de Aurora B foi
- 20 marcada à histidina.

Aurora 2: proteína recombinante total, compreendendo uma parte histidina em N-terminal, foi expressa em E.coli e purificada a mais de 82 %.

- 25 NuMA (proteína Nuclear que se associa com o aparelho mitótico): fragmento de 424 ácidos aminos, expresso em E.coli, cuja extremidade N-terminal foi marcada à histidina e utilizada como substrato para as duas enzimas Aurora.

Protocolo:

- 30 As microplacas utilizadas são placas Flash-Plate, 96 cavidades, níquel-quelado (perkin Elmer, modelo SMP107).

Os produtos a avaliar são incubados em um volume reacional de

100 µl por cavidade, em presença de 10 nM de Aurora 1 ou Aurora 2, 500 nM de substrato NuMA em um tampão composto de 50 mM de Tris/HCl (pH 7,5), 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂ (Aurora-B) ou 10 mM MgCl₂ (Aurora A) e 1 mM de DTT, a 37°C.

- 5 Em cada cavidade, 80 µl do tampão de incubação enzima/ substrato são distribuídos, depois 10 µl do produto a avaliar, em concentrações variáveis. A reação é iniciada por adição de 1 µM de ATP final contendo 0,2 µCi de [³³P]ATP (10 µl). Após 30 minutos de incubação, a reação é parada por simples eliminação do tampão reacional e cada cavidade é lavado duas
- 10 vezes com 300 µl do tampão Tris/HCl. A radioatividade é então medida em cada cavidade com o auxílio de um aparelho de cintilação, modelo Packard, Top Count.

A atividade enzimática controle de Aurora é expressa pelo número de corte por minuto obtido em 30 minutos após dedução do ruído de fundo (mistura reacional não contendo a enzima). A avaliação dos diversos produtos testados é expressa em percentagem de inibição da atividade Aurora em relação ao controle.

2. CDK2/ciclina E:

Purificação do complexo CDK2/Ciclina E-(His)₆ por IMAC (Im-

20 mobilized Metal Affinity Chromatography)

Dois baculovírus recombinantes portando as seqüências humanas codificando respectivamente para CDK2 e a Ciclina E (esta comportando um tag hexahistidina em C terminal) são utilizados para co-infectar células de inseto Sf21. Dois a três dias após o começo da co-infecção, as células

25 são coletadas por centrifugação, depois conservadas a -40°C até sua utilização. Após descongelamento e lise mecânica das células, o complexo presente no que flutua de lise é purificado por cromatografia de afinidade sobre Níquel (IMAC) e conservado a -80°C.

Teste-Flashplate CDK2/Ciclina E em-formato 96 cavidades

30 Um formato em placas 96 cavidades coatados à estreptavidina é utilizado para testar a atividade dos compostos sobre a atividade quinase de CDK2/Ciclina E.

Para realizar esse teste, o substrato peptídico biotinilado, fragmento da proteína pRb (biotinil-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKKGSTTR-OH) é solubilizado à concentração de 1 mM em tampão quinase (HEPES / NaOH 50 mM, NaCl 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7,5), a fim de constituir uma solução-estoque conservada a -20°C sob a forma de alíquotas de 110 µl. No dia da experiência, uma alíquota dessa solução é descongelado e diluído em tampão quinase, contendo 1 mM de Ditioneitol, acrescentado ao tampão extemporaneamente, a fim de obter uma concentração de 14,3 µM. 70 µl dessa solução são acrescentados em cada cavidade da Flashplate, a fim de obter uma concentração final em substrato de 10 µM, quando da reação enzimática conduzida no volume final do meio reacional de 100 µl (cf. a seguir).

Diluições intermediárias de inibidores (produtos da invenção) a diferentes concentrações são preparadas no DMSO a partir de soluções estoque a 10 mM em tubos separados. Fazem-se assim diluições a 1000 µM, 333,3 µM, 111,1 µM, 37,03 µM, 12,35 µM, 4,11 µM, e 1,37. Um µl de cada uma dessas soluções (ou 1 µl de DMSO para os controles) é transferido nas cavidades da placa de teste.

Em cada cavidade, são em seguida acrescentados 19 µl de uma solução de uma mistura de adenosintrifosfato (ATP) e de ATPγ³³P no tampão quinase à concentração de 5,26 µM de ATP total e de 52,6 µCi/ml de ³³P. A reação enzimática é desencadeada por adição de 10 µl por cavidade de uma solução de CDK2/Ciclina E a 200 nM no tampão quinase, contendo 1 mM de ditioneitol (ou 10 µl de tampão quinase contendo 1 mM de ditioneitol para os brancos reacionais).

Após adição de cada um dos reagentes, o volume final de cada cavidade é de 100 µl, a concentração final de substrato é de 10 µM, as concentrações finais em inibidores são de 10 µM, 3,33 µM, 1,11 µM, 0,37 µM, 0,123 µM, 0,041 µM e 0,014 µM (segundo a concentração da diluição intermediária), a concentração final em ATP é de 1 µM, a quantidade final de ³³P é de 1 µCi/cavidade, a concentração final de complexo CDK2/Ciclina E é de 20 nM.

Após a adição de todos os reagentes, a placa de teste incubada a 30°C sob agitação orbital a 650 rpm.

Quando a incubação é concluída, a placa é lavada três vezes por 300 µl por cavidade de PBS (Phosphate Buffered Saline, pH = 7,4, sem cálcio, nem magnésio, referência 10010-015, Gibco BRL). A incorporação de ³³P ao peptídeo é quantificada por contagem por cintilação com um aparelho Packard Topcount.NXT. A atividade inibidora dos produtos da invenção é avaliada por medida da concentração de inibidor, permitindo uma diminuição da atividade enzimática de 50 % (CI50).

10 3. Tie2

A seqüência codificante de Tie2 humano correspondente aos ácidos aminados do domínio intracelular 776-1124 foi gerada por PCR, utilizando-se o cDNA isolado de placenta humana como modelo. Essa seqüência foi introduzida em um vetor de expressão baculovirus pFastBacGT sob a
15 forma de proteína de fusão GST.

O efeito inibidor das moléculas é determinado em um teste de fosforilação de PLC por Tie2 em presença de GST-Tie2 purificada a aproximadamente 80 % de homogeneidade. O substrato é composto dos fragmentos SH2-SH3 da PLC expressa sob a forma de proteína de fusão GST.

20 A atividade quinase de Tie 2 é medida em um tampão MOPS 20 mM pH 7,2, contendo 10 mM MgCl₂, 10 mM DTT, 10 mM de glicerofosfato. Em uma placa de 96 cavidades FlashPlate mantida sobre gelo, deposita-se uma mistura reacional composta de 70 µl de tampão quinase contendo 100 ng de enzima GST-Tie2 por cavidade. Em seguida 10 µl da molécula a testar
25 diluída em DMSO a uma concentração de 10 % máximo são acrescentados. Para uma concentração determinada, cada medida é feita em quatro exemplares. A reação é iniciada, acrescentando-se 20 µl de solução, contendo 2 µg de GST-PLC, 2 µM de ATP frio e 1 µCi de ³³P[ATP]. Após 1 hora de incubação a 37°C, a reação é parada, acrescentando-se 1 volume (100 µl) de
30 EDTA a 200 nM. Após eliminação do tampão de incubação, as cavidades são lavadas três vezes com 300 µl de PBS. A radioatividade é medida sobre um MicroBeta 1450 Wallac.

A inibição da atividade Ti2 é calculada e expressa em percentagem de inibição em relação à atividade controle determinada na ausência de composto.

Atividade dos produtos preparados:

- 5 A atividade dos produtos foi determinada por medida da inibição da atividade de Aurora 1, Aurora 2, CDK2 e Tie2. Os resultados são dados na tabela 1, a seguir (IC50, nM):

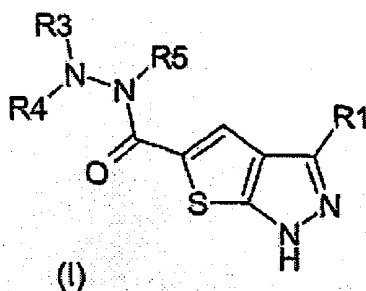
Exemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
1	8	8	177	117
2	9	9	97	92
3	31	45	471	192
4	6	28	508	115
5	33	28	664	75
6	14	20	579	230
7	16	17	428	186
8	29	8	134	252
9	131	157	65	820
10	102	46	92	367
11a	178	31	156	520
11b	216	73	77	704
12a	128	31	126	564
12b	151	68	40	218
13a	141	23	151	679
13b	182	85	49	324
14a	158	19	166	737
14b	148	44	46	425
15a	114	12	210	623
15b	329	37	82	393
16a	992	301	942	3213
16b	936	606	301	2007
17a	59	7	175	482
17b	335	35	93	230

Exemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
18a	122	14	181	624
18b	287	50	96	388
19	304	26	239	888
20a	190	70	347	842
20b	155	75	109	369
21a	55	14	122	430
21b	160	34	82	301
22a	147	81	717	2212
22b	956	762	703	3190
23a	199	65	143	431
23b	259	101	138	543
24	288	49	1486	1027
25	249	25	317	328
26	42	23	75	175
27	51	31	669	294
28	6	2	132	106
29	28	11	585	163
30	12	6	221	128
31	96	26	275	3063
32	25	4	109	38
33	13	5	100	8
34	13	5	1581	38
35	4	4	121	29
36	9	5	1924	6
37	32	20	54	56
38	21	4	214	58
39	15	27	53	22
40	11	17	105	25
41	15	25	294	44
42	24	6	1122	61

Exemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
43	5	1	32	8
44	21	6	201	107
45	33	21	146	29
46	12	6	100	275
47	8	5	289	75

REIVINDICAÇÕES

1. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral apresentada a seguir:



em que:

- 5 (I) R₁ é independentemente selecionado no grupo constituído por NHCO(R₂),-NHCONH(R₂),-NHCOO(R₂), em que R₂ é independentemente selecionado no grupo constituído por-H, -(C₁-C₂₄)alquila, -(C₃-C₉) cicloalquila, -(C₃-C₉) cicloalquileno, heterocicloalquila, heterocicloalquileno, arila, heteroarila, (C₁-C₆) alquil-arila, -(C₁-C₆)alquil-heteroarila, -aril-(C₁-C₆)alquila, heteroaril-(C₁-C₆) alquila, eventualmente substituídos;

- 10 (II) cada um dos R₃, R₄ e R₅ é independentemente selecionado no grupo constituído por H, -(C₁-C₆)alquila, -(C₁-C₆) alquil-arila, (C₁-C₆) alquil-heteroarila, -arila, -heteroarila, eventualmente substituídos, ou bem [(R₃ e R₄) ou (R₃ e R₅)] são ligados entre si para formar um heterociclo mono ou bicíclico, saturado ou insaturado, compreendendo de 2 a 10 cadeias carbonadas e de 1 a 5 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S, eventualmente substituído, ou para formar um grupamento N=CH-arila, esse arila sendo eventualmente substituído.

- 20 2. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₅ é H.

3. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₄ é H.

4. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₄ é metila ou etila.

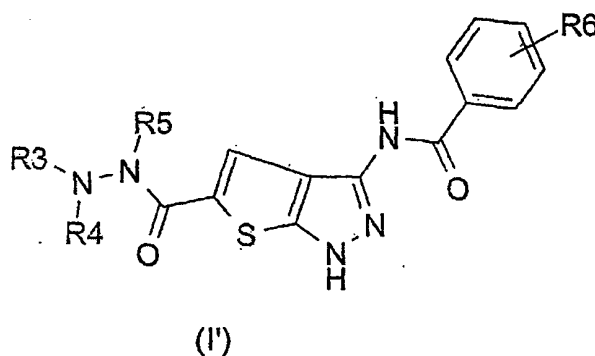
- 25 5. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₃ e R₄ formam com o nitrogênio ao qual são ligados, um hete-

rociclo de 5 a 6 cadeias contendo, além disso, se for o caso, um átomo de N, O, ou S, eventualmente substituído.

6. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 é NHCO(R2), R2 sendo tal como definido na reivindicação 1.

5 7. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R3 é arila ou heteroarila, -(C₁-C₆) alquil-arila ou -(C₁-C₆) alquil-heteroarila, eventualmente substituído.

8. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula (I'):



10 em que:

-cada um dos grupamentos R3, R4 e R5 são tais como definidos nas reivindicações 1 a 7,

-R₆ é escolhido dentre o grupo constituído pelo halogênio, (C₁-C₃) alquila-NR₇R₈, (C₁-C₆) alcóxi, (C₀-C₃) alquila-heterociclo, (C₀-C₃) alquila-arila, (C₀-C₃) alquila heteroarila, (C₀-C₃) alquila-cicloalquila, em que os ciclos são eventualmente substituídos por um ou vários substituintes (C₁-C₃) alquila, halogênio, alcóxi, e em que R₇ e R₈ são independentemente selecionados no grupo constituído por-H, (C₀-C₃) alquila, arila, (C₁-C₃) alquila-N-[(C₀-C₃) alquila]₂.

20 9. Produto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R₆ é em posição 3 ou 4.

10. Produto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que R₆ é (C₀-C₃) alquila-heterociclo, esse heterociclo sendo eventualmente substituído por um ou vários substituintes (C₁-C₃) alquila, halogênio, alcóxi.

25

11. Produto, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que arila e heteroarila são cada um independentemente escolhidos dentre fenila, piridila, indolila, benzimidazolila, pirazolila, tienila e pirrolila, eventualmente substituído.

5 12. Produto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é escolhido dentre:

5-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metóxi-benzamida,

5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-
10 4-metóxi-benzamida,

N-[5-(N'-ciclohexil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-
4-metóxi-benzamida,

N-[5-(N'-benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-
3-il]-4-metóxi-benzamida,

15 N-{5-[N'-(2-etil-fenil-hidrazino-carbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-
4-metóxi-benzamida,

N-{5-[N'-(2-flúor-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-
4-metóxi-benzamida

4-metóxi-N-[5-(N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c] pira-
20 zol-3-il]-benzamida.

N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-
3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida,

4-Bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c]
pirazol-3-il]-benzamida,

25 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-
3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil-benzamida,

4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)N-[5-(N'-metil-N'-fenil-
hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida,

4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-
30 hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida,

4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-metil-N'-fenil-
hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida,

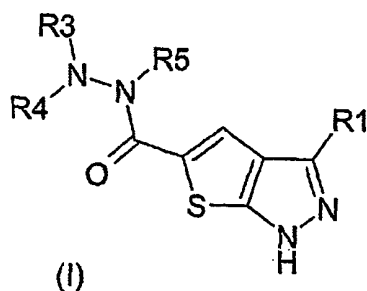
- 4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil) N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil) 1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida;
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida,
- 5 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida,
- N-[5-[N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-il metil)-benzamida,
- 10 N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida;
- 4-dietilaminometil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-benzamida; trifluoro-acetato,
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-4-dietilamino metil)-benzamida,
- 15 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-il metil)-benzamida,
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno [2,3-c] pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida,
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida,
- 20 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida,
- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida,
- 25 N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida,
- 4-azetidin-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida,
- 4-[[2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida;
- 30 N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-[[2-dimetil amino-etil)-metil-amino]-metil]-benzamida,

- N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida
- N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida,
- 5 N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida
- N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida,
- 4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida,
- 10 N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-[(2-dietil amino-etilamino)-metil]-benzamida,
- 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-(5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il] benzamida,
- 15 4-[(diisopropilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida; trifluoroacetato,
- N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c]pirazol-3-il]-4 metóxi-benzamida,
- 4-Metóxi-N-[5-(N'-piridin-2-il-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida,
- 20 N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- N-[5-(N'-Benzil-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- 25 N-(Piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3c] pirazol-5 carboxamida,
- N-[5-(N'-benzil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- N-[5-(N'-Etil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- 30 N-[5-(N'-Benzil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,

- N-[5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- N-[5-[N'-(4-Cloro-fenil)-N'-ciclobutil metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- 5 N-[5-[N'-Etil-N'-(4-flúor-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- N-[5-[N'-4-flúor-fenil)-N'-(2-metóxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- 10 N-[5-(N'-Etil-N'-o-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- N-[5-(N'-Etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- N-[5-(N'-Etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida
- 15 N-[5-[N'-(4-flúor-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- N-[5-[N'-(3-Bromo-fenil)-N'-etil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- 6-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-(metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il)-nicotinamida,
- 20 N-[5-(Benzilideno-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida,
- N-[5-[N'-Metil-N'-fenil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzamida;
- 25 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3c] pirazol-3-il]-benzamida.
13. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que está sob a forma:
- 1) não quirál, ou
- 30 2) racêmica, ou
- 3) enriquecida em um estéreo-isômero, ou
- 4) enriquecida em um enantiômero;

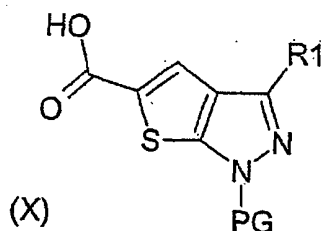
e pelo fato de ser eventualmente salificado.

14. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (I) apresentada a seguir:



em que R_1 é $\text{NHCO}(R_2)$, e em que R_3 , R_4 e R_5 são tais como definidos anteriormente, esse produto de fórmula geral sendo obtido por:

(I) acoplamento entre (i-a) um ácido de fórmula geral (X) apresentada a seguir:

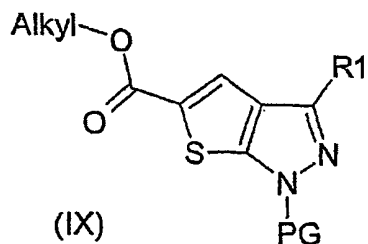


em que R_1 é tal como definido anteriormente, e em que PG é um grupo protetor da função NH livre intracíclico do núcleo tieno[2,3-c]pirazol, e

(i-b) uma hidrazina $(R_3)(R_4)\text{-N-NH}(R_5)$, em que R_3 , R_4 e R_5 são tais como definidos anteriormente, em presença de um agente de acoplamento e em presença de uma base tal como uma amina terciária ou um carbonato de um metal alcalino; depois

(II) clivagem de PG.

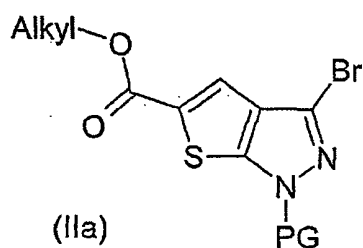
15. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (X), de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que é obtido por saponificação da função éster do núcleo tiofeno de um produto de fórmula geral (IX):



em que R1 é tal como definido anteriormente.

16. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (IX), de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é obtido por acoplamento entre:

- 5 (I) um produto de fórmula geral (IIa) apresentada a seguir:

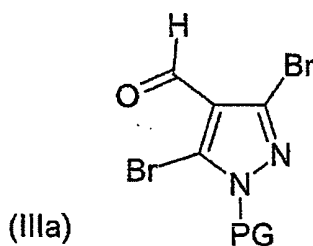


em que alquila é tal como definida anteriormente, e em que PG é um grupo protetor da função NH livre intracíclico do núcleo tieno[2,3-c]pirazol; e

(II) um produto de fórmula geral (R2)CONH₂, em presença:

- de um catalisador tal como o iodeto de cobre (I);
- 10 - de uma amina tal como o trans-1,2-diamino ciclohexano, o trans-1,2-bis(metilamino) ciclohexano ou, de preferência, o N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano; e
- de uma base tal como o fosfato tripotássico ou o carbonato de cério.

- 15 17. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (IIa), de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que é obtido por reação entre um mercapto acetato de alquila Alquil-OCO-CH₂-SH, em presença de uma base, tal como o carbonato de sódio e um composto (IIIa):



em que PG é tal como definido anteriormente.

18. Processo de preparo de um produto de fórmula geral (IIIa), de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que é obtido por (I) formilação do 3,4,5-tribromo-pirazol para a obtenção de 3,5-dibromo-4-formil-pirazol (III), depois (II) proteção da função amina intracíclica de (III) pela introdução do grupo protetor PG.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o grupo protetor PG é introduzido via:

(I) reação com o etilvinil éter em presença de um ácido, tal como o ácido clorídrico, para a obtenção de um grupo PG = 1-etóxi-etila, no meio de um solvente inerte tal como o tolueno, ou:

(II) reação com diterc-butildicarbonato em presença de uma base, tal como a trietilamina, a piridina, ou a N,N-dimetilamino-piridina, para a obtenção de um grupo PG = terc-butiloxicarbonila, no meio de um solvente inerte, tal como o diclorometano.

20. Composição farmacêutica, compreendendo um produto, como definido em uma das reivindicações 1 a 13, em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

21. Utilização de um produto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, como inibidor de uma proteína quinase.

22. Utilização, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a quinase é escolhida dentre Aurora 1, Aurora 2, CDK1, CDK2, CDK4, FAK, KDR e Tie2.

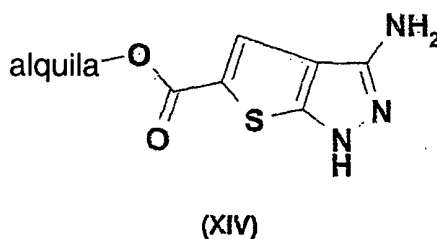
23. Utilização, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que a quinase é a Aurora 2.

24. Utilização de um produto, como definido em uma das reivindicações 1 a 13, para a fabricação de um medicamento útil para tratar um

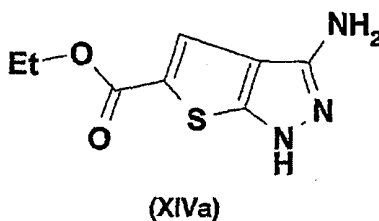
estado patológico, em particular o câncer.

25. Utilização de um produto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, para a fabricação de um medicamento útil, para tratar um estado patológico escolhido entre a psoríase, o glaucoma, as leu-
5 cemias, as doenças ligadas ao sistema nervoso central, as inflamações, e as doenças ligadas a uma desregulagem, das proteínas JNK.

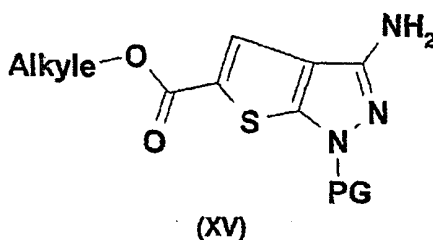
26. Produto, caracterizado pelo fato de corresponder à fórmula geral (XIV) apresentada a seguir:



27. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XIVa), apresentada a seguir:
10



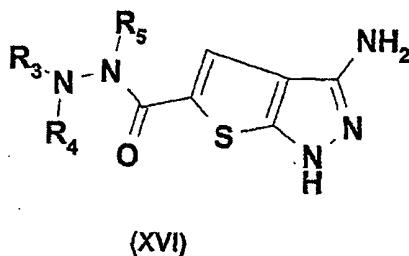
28. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XV) apresentada a seguir:



em que PG é um grupo protetor.

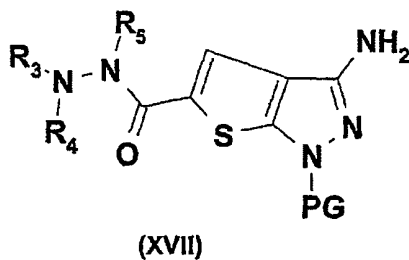
29. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula

mula geral (XVI) apresentada a seguir:



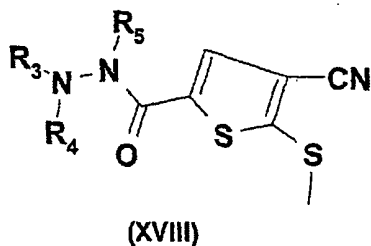
em que R3, R4 e R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7.

30. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XVII) apresentada a seguir:



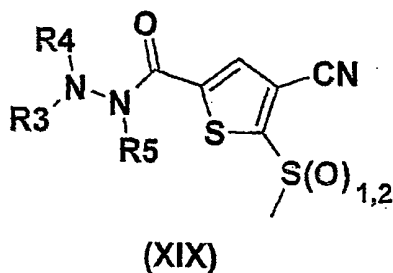
em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7 e PG é um grupo protetor.

31. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XVIII) apresentada a seguir:



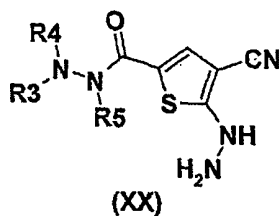
em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7.

32. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XIX) apresentada a seguir:



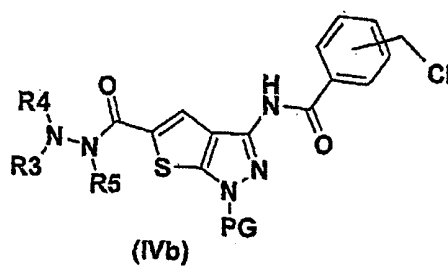
em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7.

33. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (XX) apresentada a seguir:



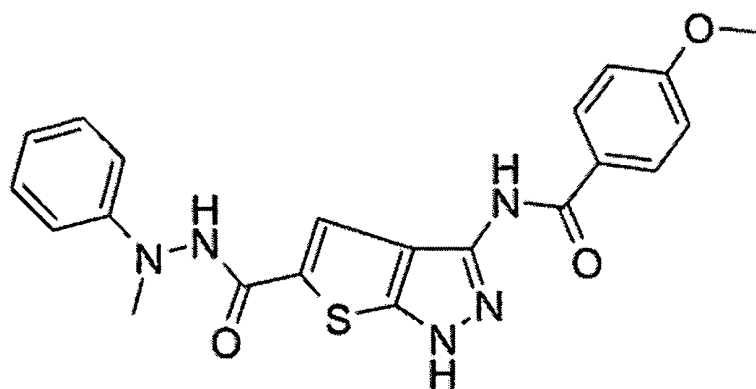
5 em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7.

34. Produto, caracterizado pelo fato de que corresponde à fórmula geral (IVb) apresentada a seguir:



em que R3, R4, R5 são tais como definidos em uma das reivindicações 1 a 7
10 e PG é um grupo protetor.

FI 0608461-3

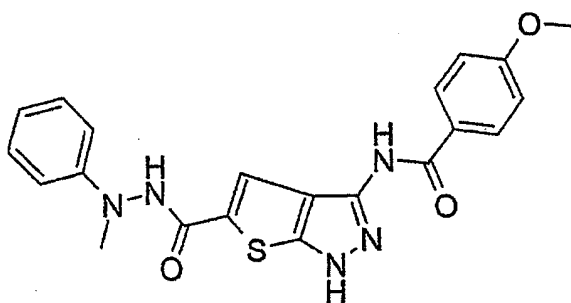


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "HIDRAZINOCARBONIL-TIENO [2,3-C] PIRAZÓIS, PROCESSO DE PREPARO, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E UTILIZAÇÃO".

- 5 A presente invenção refere-se a hidrazinocarbonil-tieno [2,3-c] pirazóis, ao respectivo processo de preparação, composições que os contêm, e à respectiva utilização como medicamento, em particular como agentes anticancerígenos.



(I)