

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 juillet 2014 (03.07.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2014/102498 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/06 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01) A61K 31/4162 (2006.01)  
A61K 9/06 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2013/053242

(22) Date de dépôt international :

20 décembre 2013 (20.12.2013)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1262926 28 décembre 2012 (28.12.2012) FR

(71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeur : GLAZAL, Caroline; Route de la Colle, Les Hameaux du soleil, les cyprès 12, F-06270 Villeneuve-Loubet (FR).

(74) Mandataires : SEKHRI, Redha et al.; Becker & Associates, 25, rue Louis le Grand, F-75002 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : DERMATOLOGICAL COMPOSITION COMPRISING A PDE7 INHIBITOR IN A DISPERSED FORM, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE OF SAME

(54) Titre : COMPOSITION DERMATOLOGIQUE COMPRENANT UN INHIBITEUR DE PDE7 SOUS FORME DISPERSÉE, SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET SON UTILISATION

(57) Abstract : The invention relates to compositions comprising at least one PDE7 inhibitor and at least one compound selected from the dispersing agents.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à des compositions comprenant au moins un inhibiteur de PDE7 et au moins un composé choisi parmi les agents dispersants.



WO 2014/102498 A1

**Composition dermatologique comprenant un inhibiteur de PDE7 sous forme dispersée,  
son procédé de préparation et son utilisation**

La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique, notamment  
5 dermatologique, comprenant au moins un inhibiteur de PDE7 et au moins un composé choisi  
parmi les agents dispersants. Ledit inhibiteur est présent sous forme dispersée dans la  
composition. La composition selon l'invention est utile pour traiter des affections  
dermatologiques telles que le psoriasis ou la dermatite atopique.

10 Le psoriasis est une maladie cutanée chronique fréquente dont la cause est inconnue. Elle est  
caractérisée par des taches de rougeur persistante couvertes d'écailles. La maladie est, en  
partie, déterminée par un trait génétiquement dominant. S'il est absent à la naissance, il peut  
commencer à n'importe quel âge, de l'enfance à l'extrême vieillesse. Cependant, le psoriasis  
n'est pas une maladie transmissible et il n'y a pas de facteurs étiologiques connus dans  
15 l'environnement.

Dans les parties touchées par la maladie, les cellules de l'épiderme croissent et se multiplient  
plus rapidement que la normale. Les actifs actuellement utilisés pour le traitement du psoriasis  
sont notamment la lumière ultraviolette, l'anthraline et les corticostéroïdes topiques.

20 Le méthotrexate a été utilisé pour traiter le psoriasis par administration systémique, mais il  
provoque nombre d'effets indésirables. Les médicaments antimétabolites tels que  
l'aminoptérine, la thioguanine, et l'azaribine ont également été utilisés pour traiter la maladie.  
Les corticoïdes systémiques et les médicaments antipaludéens, tels que la chloroquine, peuvent  
aggraver le psoriasis, par des mécanismes qui ne sont pas élucidés à ce jour. Enfin, une faible  
25 humidité relative aggrave aussi la maladie, probablement en permettant le dessèchement de la  
peau et l'irritation.

La dermatite atopique, quant à elle, se manifeste par une démangeaison sévère de la peau. Elle  
peut aboutir à une inflammation chronique, la dermatite chronique, qui touche environ 10% des  
30 enfants. Cette pathologie n'est pas facile à traiter, et ce d'autant que la cause n'a toujours pas  
été identifiée.

Le traitement actuel de la dermatite atopique repose sur des stéroïdes et des antihistaminiques ;  
les immunosuppresseurs sont utilisés dans les cas graves. Cependant, pour la plupart de ces  
médicaments, l'effet est temporaire, et les effets secondaires graves sont nombreux.

Par conséquent, il existe un besoin pour traiter de manière efficace le psoriasis et la dermatite atopique, tout en ayant moins d'effets secondaires.

- 5 Les inhibiteurs de phosphodiesterase (PDE) sont des actifs intéressants pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Parmi eux figurent les inhibiteurs de phosphodiesterase 7 (PDE7), qui ont un intérêt dans le traitement de pathologies dermatologiques. Certains de ces composés sont difficilement formulables, car faiblement miscibles avec des solvants classiques.
- 10 En particulier, le 1H-Thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide, 1-cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridinyl]-3-methyl est un inhibiteur de PDE7. Ce composé est insoluble dans l'eau, faiblement soluble dans les solvants polaires et très faiblement soluble dans les excipients apolaires (<1% en poids par rapport au poids total).
- 15 Il est donc indispensable de trouver des compositions comprenant un inhibiteur de PDE7 qui soient stables, et adaptées à un traitement pharmaceutique, notamment dermatologique.

Il existe donc un besoin pour une formulation stable comprenant un inhibiteur de PDE7, notamment le 1H-Thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide, 1-cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridinyl]-3-methyl, qui soit efficace dans le traitement de pathologies dermatologiques.

20

Le problème que se propose de résoudre ici la présente invention, est donc de concevoir une composition stable physiquement et chimiquement, comprenant au moins un inhibiteur de PDE7, notamment le 1H-Thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide, 1-cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridinyl]-3-methyl, pour le traitement de pathologies dermatologiques, particulièrement le psoriasis ou la dermatite atopique.

25

La Demanderesse a découvert, de façon surprenante, que des compositions comprenant au moins un inhibiteur de PDE7 et au moins un agent dispersant, garantissent la stabilité (chimique et physique) de l'actif et l'efficacité de la composition, tout en ayant une bonne cosméticité et en étant facilement applicables.

30

Par stabilité physique selon l'invention, on entend une composition dont les propriétés

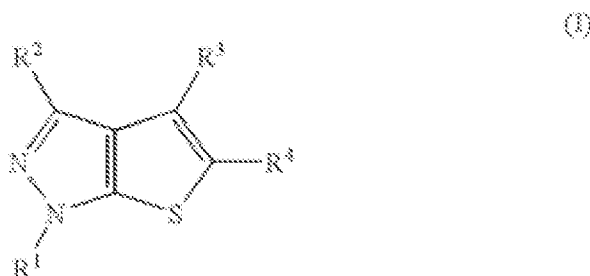
physiques, telles que les caractères organoleptiques, pH et viscosité, sont stables au cours du temps et à différentes conditions de température (par exemple température ambiante et 40°C).

Par température ambiante, on entend une température comprise entre 20 et 25°C.

- 5 Par stabilité chimique selon l'invention, on entend une composition dans laquelle le principe actif est stable chimiquement au cours du temps et ce quelle que soit la condition de température : température ambiante, 40°C.

La présente invention a donc pour objet une composition, notamment pharmaceutique,  
10 comprenant:

- au moins un inhibiteur de PDE7 représenté par la formule suivante (I):



dans lequel:

15 R1 est un groupe alkyle en C3 à C8 substitué ou non substitué, un groupe cycloalkyle substitué ou non substitué, ou un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué;

R2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C3;

R3 est un atome d'hydrogène, un alkyle substitué ou non substitué en C1-C3, ou un atome d'halogène;

20 R4 est un groupe aryle substitué ou non substitué, un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué, ou un groupe -CONR5R6 ou -COOR7;

25 R5 et R6 sont identiques ou différents les uns des autres, et sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C6 qui peut être substitué par un atome d'halogène, un groupe aryle substitué ou non substitué, un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué, un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué, un cycloalkyle substitué ou non substitué, un groupe -NR7COR8, - COR8, - NR9R10; un cycloalkyle substitué ou non substitué, un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué; un groupe aryle substitué ou non substitué; un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué; ou un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué, dans lequel le cycle est formé avec l'atome d'azote liant R5 et R6;

R7 est un atome d'hydrogène, ou des radicaux alkyle en C1-C3;

R8 est un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué, ou un groupe -OH, -OR7 ou -NR9R10;

R9 et R10 sont identiques ou différents l'un de l'autre, et sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un alkyle en C1-C3 substitué ou non substitué, un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué; un groupe acyle substitué ou non substitué, un groupe -SOOR7, ou un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué dont le cycle est formé avec l'atome d'azote liant R5 et R6; et

- au moins un composé choisi parmi les agents dispersants.

Les inhibiteurs de PDE7 de formule (I) ainsi que leur procédé de synthèse sont notamment décrits dans la demande de brevet US2009131413.

De préférence, l'inhibiteur de PDE7 de formule (I) est présent sous forme dispersée dans la composition. Par actif sous forme dispersée selon l'invention, on entend un principe actif sous forme de particules solides, mises en suspension dans un véhicule donné. Selon l'invention, de telles particules présentent une taille inférieure à 10 µm.

Le terme "groupe alkyle en Cn à Cm" inclut selon l'invention un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de n à m atomes de carbone. Par le terme "groupe cycloalkyle", on entend selon l'invention un groupe alkyle cyclique ayant de 3 à 8 atomes de carbone, tel que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle. Le terme "groupe hétérocycloalkyle" peut être un groupe hétérocycle monocyclique ou polycyclique de 3 à 7 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatome(s), identique(s) ou différent(s), tel(s) que l'atome d'oxygène, d'azote ou de soufre, comme par exemple piperidinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, tetrahydrofuryle, tetrahydropyranyle, morpholinyle, azetidinyne, imidazolidinyle, oxazolidinyle, hexahydropyrrolidinyle, octahydroindolidinyle, octahydroquinolidinyle ou octahydroindolyle.

L'atome d'halogène peut être l'atome de chlore, fluor, brome ou d'iode.

Le terme "groupe aryle" peut être un groupe hydrocarboné aromatique, qui consiste en un cycle mono-benzène, ou un cycle benzène liant ou condensé, tel que le cycle benzène, naphthyle, biphényle ou équivalent; ou un groupe bicycle ou tricycle, qui consiste en un cycle benzène condensé avec un cycloalkyle ou hétérocycle, tel que notamment 1,2,3,4-tetrahydronaphthalène, 2,3-dihydroindène, indoline, coumarone.

Le terme "groupe hétéroaryle" peut être un groupe hétéroaryle monocyclique ou polycyclique de 5 à 7 chaînons et ayant de 2 à 8 atomes de carbone avec 1 à 4 hétéroatome(s), tel(s) que l'atome d'oxygène, d'azote ou de soufre, dans lequel le groupe hétéroaryle polycyclique a condensé en un système cyclique avec un cycle identique ou différent benzène ou hétéroaryle monocyclique, ou un groupe polycyclique qui correspond à un groupe hétéroaryle condensé avec un cycle hétérocycloalkyle ou cycloalkyle.

On peut notamment citer les groupes pyrrole, furyle, thienyle, imidazolyle, thiazolyle, pyrazinyle, indolyle, indolinyle, quinolinyle, isoquinolinyle, tetrazolyle, pyridinyle, pyrazolyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, benzothiophényle, isoxazolyle, indazolyle, benzoimidazolyle, phthalazinyle, triazolyle, benzooxazolyle, benzothiazolyle, dihydrocyclopentapyridinyle, ou dihydro-pyrropyridinyle.

Comme substituants convenant dans la présente invention, on peut notamment citer le groupe alkyle linéaire, ramifié ou cyclique en C1 à C8, qui peut être substitué par un ou plusieurs groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, t-butyle, cyclohexyle, cycloheptyle, méthoxyméthyle, hydroxyméthyle, trifluorométhyle, un groupe alkoxy en C1-C3, un atome d'halogène, ou un groupe hydroxyle ; un groupe hydroxyle ; un groupe cyano ; un groupe alkoxy substitué ou non substitué, tel que méthoxy, éthoxy group ; un groupe amino, qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 ou un groupe acyl, tel que amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino, ou acylamino ; un groupe carboxylique ; un groupe ester substitué ou non substitué ; un groupe phosphate ; un groupe sulfonique ; un groupe aryle substitué ou non substitué ; un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué ; un groupe hétérocycloalkyle saturé ou insaturé qui peut être substitué ou non ; un groupe carbamoyle substitué ou non substitué ; un groupe amide substitué ou non substitué ; un groupe thioamide substitué ou non substitué ; un atome d'halogène ; un groupe nitro ; un groupe sulfone substitué ou non substitué ; un groupe sulfonamide substitué ou non substitué ; un groupe oxo ; un groupe urée substitué ou non substitué ; un groupe alcényle linéaire, cyclique ou ramifié, tel que éthényle, propényle, ou cyclohexényle.

Parmi les substituants des groupes alkyle en C3-C8 pour le groupe R1, on peut notamment citer un groupe hydroxyle, un atome d'halogène, ou un groupe alkoxy. Comme exemples de substituant pour le groupe cycloalkyle qui peut être substitué dans le groupe R1, on peut notamment citer le groupe hydroxyle, un groupe alkoxy, un groupe oxo, un groupe alkyle en C1-C3 tel que le groupe méthyle. Comme exemples de substituants pour le groupe hétérocycloalkyle dans le groupe R1, on peut notamment citer un groupe alkyle en C1-C3 tel que méthyle.

Parmi les substituants des groupes alkyle en C1-C3 pour le groupe R2, on peut notamment citer un groupe hydroxyle, un groupe alkoxy, un atome d'halogène tel que l'atome de fluor. En outre, parmi les substituants des groupes alkyle en C1-C3 pour le groupe R3, on peut notamment citer un groupe hydroxyle, un groupe alkoxy, un atome d'halogène tel que l'atome de fluor.

- 5 Parmi les substituants des groupes aryle et hétéroaryle pour le groupe R4, on peut notamment citer un groupe hydroxyle, un atome d'halogène, ou un groupe hétérocycloalkyle qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6.

Parmi les substituants des groupes cycloalkyle pour les groupes R5 et R6, on peut notamment citer un groupe hydroxyle, un groupe oxo, un groupe carboxylique, ester carboxylique, cyano, un  
10 groupe alkyle en C1-C6 {dans lequel ledit groupe alkyle en C1-C6 peut être substitué par un groupe alkoxy en C1-C3, un groupe hydroxyle, un groupe amino qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe hétérocycloalkyle (dans lequel ledit groupe hétérocycloalkyle peut être substitué par un groupe hydroxyle, un groupe alkyle en C1-C6, un groupe oxo ou un groupe acétyl)}; un groupe amide (dans lequel ledit groupe amide  
15 peut être substitué par un groupe cycloalkyle ou par un groupe alkyle en C1-C6 qui peut être substitué par un groupe hydroxyle); un groupe hétérocycloalkylamide qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6; un groupe hétérocycloalkylamide qui peut être substitué par un groupe hydroxyle ; un groupe amino (dans lequel ledit groupe amino peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 qui peut être substitué par un groupe acyle ou un groupe alkoxy en C1-  
20 C3); un groupe hétérocycloalkyle {dans lequel ledit groupe hétérocycloalkyle peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 (dans lequel ledit groupe alkyle peut être substitué par un groupe hydroxyle), un groupe oxo, acyle, hydroxyle, un groupe amino qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6, un groupe amino qui peut être substitué par un groupe acyle, un groupe alkoxy en C1-C3, un groupe alkoxycarbonyle, carboxylique, un groupe aminocarbonyle  
25 qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6, ou un groupe sulfonyle qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 }.

Parmi les substituants des groupes hétérocycloalkyle, on peut notamment citer un groupe benzyle ; un groupe acyle ; un groupe oxo; un groupe hétérocycloalkyle (dans lequel ledit groupe hétérocycloalkyle peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6, un groupe acyle, sulfonyle qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 ou un groupe alkoxycarbonyle);  
30 un groupe alkyle en C1-C6 qui peut être substitué par un groupe carboxylique ou un groupe ester carboxylique ; un groupe amido qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6; un groupe hétérocycloalkylamide qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6; un groupe sulfonyle qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6; un groupe sulfonamide qui peut

être substitué par un groupe alkyle en C1-C6; un groupe cycloalkyle qui peut être substitué par un groupe oxo ou hydroxyle ; un groupe alkoxycarbonyle.

En outre, parmi les substituants des groupes aryle pour les groupes R5 et R6, on peut notamment citer un atome d'halogène; un groupe nitro; cyano; acyle; un groupe amino qui peut

5 être substitué par un groupe acyle; amide (dans lequel ledit groupe amide peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 qui peut aussi être substitué par un groupe alkoxy en C1-C3 ou un groupe alkyle en C1-C6 qui peut être substitué par un groupe hydroxyle); un groupe alkoxycarbonylamino; un groupe alkoxycarbonyle; un groupe alkoxy (dans lequel ledit groupe alkoxy peut être substitué par un groupement carboxylique, un groupe ester carboxylique, ou un  
10 groupe amide); un groupe carbonyle ; un groupe carboxylique; un groupe ester carboxylique; un groupe carbamoyle; un groupe sulfonique; un groupe sulfonamide; un groupe aminosulfonyl; un groupe alkyle en C1-C6 (dans lequel ledit groupe alkyle peut être substitué par un groupe alkoxy en C1-C3, un groupe hydroxyle ou un groupe hétérocycloalkyle qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6); un groupe hétérocycloalkylamide qui peut être substitué par un groupe  
15 alkyle en C1-C6; un groupe hétérocycloalkyle qui peut être substitué par un groupe hydroxyle; un groupe acide acétique; un groupe acide acétique amide; ou un groupe hétérocycloalkyle (dans lequel ledit groupe hétérocycloalkyle peut être substitué par un groupe hydroxyle, oxo, acyle, un groupe alkyle en C1-C6, un groupe amino qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6, un groupe amino qui peut être substitué par un groupe acyle, un groupe alkoxy en  
20 C1-C3, un groupe alkoxycarbonyle).

Parmi les substituants des groupes hétéroaryle pour les groupes R5 et R6, on peut notamment citer un atome d'halogène; un groupe acyle; un groupe amide {dans lequel ledit groupe amide peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 (dans lequel ledit groupe alkyle peut être aussi substitué par un groupe amino qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 ou  
25 un groupe hydroxyle)} ; un groupe cycloalkyle qui peut être substitué par un groupe hydroxyle ; un groupe cyclohétéroalkyle qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 ou un groupe acyle; un groupe hétérocycloalkylamide qui peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6 ; un groupe hétérocycloalkylamide qui peut être substitué par un groupe hydroxyle; un groupe oxo; un groupe acylamino; un groupe alkyle en C1-C6 (dans lequel ledit groupe alkyle peut être  
30 substitué par un groupe cyclohétéroalkyl qui peut être substitué par un groupe hydroxyle, un groupe acyle ou un groupe cyclohétéroalkyle qui peut être substitué par un groupe hydroxyle); un groupe carboxylique; un groupe ester carboxylique; un groupe sulfonyl; un groupe hétérocycloalkyle (dans lequel ledit groupe hétérocycloalkyle peut être substitué par un groupe hydroxyle, un groupe oxo, un groupe acyle, un groupe alkyle en C1-C6, un groupe amino qui

peut être substitué par un groupe alkyle en C1-C6, un groupe amino qui peut être substitué par un groupe acyle, un groupe alkoxy C1-C3, un groupe alkoxycarbonyle.

Parmi les substituants des groupes hétérocycloalkyle, dans lequel le cycle est formé avec l'atome d'azote liant R5 et R6, on peut notamment citer un groupe acyle; amide; alkyle en C1-C6  
5 ou un groupe alkoxy en C1-C3; un groupe carbonyl; un groupe carboxylique; un groupe ester carboxylique; un groupe hydroxyle; un groupe carbamoyle; un groupe sulfonamide; un groupe aminosulfonique; un groupe oxo.

Parmi les substituants des groupes alkyle en C1-C3 dans le groupe R7, on peut notamment citer un groupe hydroxyle, un groupe alkoxy, un atome d'halogène tel que l'atome de fluor.

10 Parmi les substituants des groupes hétérocycloalkyle pour le groupe R8, on peut notamment citer un groupe hydroxyle, un groupe alkoxy, un groupe oxo, acyle, un groupe alkyle en C1-C6, un groupe alkoxy en C1-C3, un groupe carboxylique, un groupe amide.

Dans les groupes R9 et R10, parmi les substituants des groupes alkyle en C1-C3, on peut notamment citer un groupe hydroxyle ou alkoxy. D'autres exemples de substituants pour le  
15 groupe "hétérocycloalkyle", on peut citer un groupe alkyle en C1-C6, un groupe hydroxyle, un groupe alkoxy, un groupe oxo ou acyle, et parmi les substituants des groupes acyle, on peut citer un groupe alkyle en C1-C6, un groupe hydroxyle ou alkoxy.

Des composés préférés de formule (I) peuvent inclure des composés où R1 est un groupe cyclohexyle, cycloheptyle ou tetrahydropyranyle; R2 est un groupe méthyle; R3 est un atome  
20 d'hydrogène et R4 est le groupe -NR5R6 (dans lequel un des groupes R5 et R6 est un atome d'hydrogène).

La composition selon l'invention comprend un inhibiteur de PDE7 de formule (I), de préférence choisi parmi les composés suivants :

25 Ethyl 1-cyclohexyl-3-méthyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate;

N-Benzyl-1-cyclohexyl-3-méthyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-méthyl-N-phenyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-{4-[Acetyl(méthyl)amino]phenyl}-1-cyclohexyl-3-méthyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

30 N-[4-(Acetylamino)-3-méthoxyphenyl]-1-cyclohexyl-3-méthyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-(1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-cyclohexyl-3-méthyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

Ethyl 4-[[[1-cyclohexyl-3-méthyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]phenylcarbamate;

tert-Butyl 5-[[[1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]-1-indolinecarboxylate;

1-Cyclohexyl-N-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-N-(1H-indol-5-yl)-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;

5 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(3-nitrophenyl)-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;

N-(3-Aminophenyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;

N-[3-(Acetylamino)phenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-

10 carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(1-propionyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

Ethyl 5-[[[1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]-1-indolinecarboxylate;

15 1-Cyclohexyl-N-(1-isobutyryl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-(1-Butyryl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-N-[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-

20 c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-[4-(Acetylamino)-3-chlorophenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

25 1-Cyclohexyl-N-[4-[(ethylamino)carbonyl]phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-N-[4-(methoxymethyl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-

30 carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{4-[(methylamino)sulfonyl]phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-{1-[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}acetamide;
- 5 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-(4-[[2-methoxyethyl]amino]carbonyl)phenyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-(4-Acetylphenyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;
- 10 1-Cyclohexyl-N-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl 4-[[1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino}benzoate;
- 4-[[1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-amino}benzoic acid;
- 1-Cyclohexyl-N-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-methyl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 N-(4-Amino-2-methoxyphenyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[4-(Acetylamino)-2-methoxyphenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{4-[(isopropylamino)carbonyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 20 1-Cyclohexyl-N-(4-[[2-hydroxyethyl]amino]carbonyl)phenyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[6-(Acetylamino)-3-pyridinyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-cyclopentyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 N,1-Dicyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-{4-[(tert-butylamino)carbonyl]phenyl}-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{5-[(isopropylamino)carbonyl]-2-pyridinyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 30 1-Cyclohexyl-N-[4-(formylamino)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;
- tert-Butyl 4-[(4-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}phenyl)sulfonyl]-1-piperazinecarboxylate;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(1-piperazinylsulfonyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1H-thieno-[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[1-(cyclopropylcarbonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[1-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-(1-Acetyl-1H-indol-5-yl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-cyclopropyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 10 N-(1-Benzyl-4-piperidiny)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(4-piperidiny)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-(1-Acetyl-4-piperidiny)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl (4-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino}phenoxy]acetate;
- (4-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino}phenoxy]acetic acid;
- 15 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{4-[2-(methylamino)-2-oxoethoxy]phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl (4-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino}phenyl]acetate;
- (4-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino}phenyl]acetic acid;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{4-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 20 carboxamide;
- tert-Butyl 4-(4-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]aminol}phenyl)-1-piperazinecarboxylate;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(1-piperaziny)phenyl]-1H-thieno-[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[4-(4-Acetyl-1-piperaziny)phenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 25 carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-3-methyl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(4-oxocyclohexyl)-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{4-[2-(4-methyl-1-piperaziny)-2-oxoethoxy]phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 30 1-Cyclohexyl-N-{4-[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 2-{4-[4-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino}phenyl]sulfonyl]-1-piperaziny}ethyl acetate;

- 1-Cyclohexyl-N-(4-[[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]sulfonyl]-phenyl)-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 N-[trans-4-(Acetylamino)cyclohexyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 1-Cyclohexyl-N,3-dimethyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 Ethyl 1-cyclopentyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate;  
 N-[4-(Acetylamino)phenyl]-1-cyclopentyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;  
 Ethyl 1-cycloheptyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate;  
 N-[4-(Acetylamino)phenyl]-1-cycloheptyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 10 1-Cyclohexyl-N,3-dimethyl-N-phenyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(4-pyridinyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(3-pyridinyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(4-nitrophenyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 N-(4-Aminophenyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 N-[4-(Acetylamino)phenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 Methyl 5-[[[1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxylate;
- 20 5-[[[1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-aminol]-2-pyridinecarboxylic acid;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{6-[(methylamino)carbonyl]-3-pyridinyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-{6-[(dimethylamino)carbonyl]-3-pyridinyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 25 carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide methanesulfonate;
- 30 N-(4-Cyanophenyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[6-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-pyridinyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{3-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{3-[(methylamino)sulfonyl]phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cycloheptyl-3-methyl-N-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(3-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-(4-hydroxy-1-piperidiny)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[4-(Acetylamino)-3-methoxyphenyl]-1-cycloheptyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 10 1-Cyclohexyl-N-(3,5-dichloro-4-pyridinyl)-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5-(4-Bromophenyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-5-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-5-[4-(4-methyl-1,4-diazepam-1-yl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole;
- 15 1-Cyclohexyl-N-{3-fluoro-4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{3-fluoro-4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide HCl salt;
- Ethyl cis-4-{{{1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}cyclohexanecarboxylate;
- 20 cis-4-{{{1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}cyclohexanecarboxylic acid;
- 1-Cyclohexyl-N-[cis-4-(hydroxymethyl)cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 Methyl trans-4-({[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)methyl}cyclohexanecarboxylate;
- 1-Cyclohexyl-N-{{trans-4-(hydroxymethyl)cyclohexyl}methyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- tert-Butyl trans-4-({[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}cyclohexylcarbamate;
- 30 N-(trans-4-Aminocyclohexyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[trans-4-(4-morpholinyl)cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(4-piperidiny)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-4-piperidinyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[1-(1,4-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)-4-piperidinyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[1-(4-oxocyclohexyl)-4-piperidinyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[1-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-4-piperidinyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- tert-Butyl 4-(4-[[1-(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]phenyl)-1-piperidinecarboxylate;
- 10 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-piperidinyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(1-methyl-4-piperidinyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-(4-ethyl-1-piperazinyl)-3-fluorophenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 15 carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[3-fluoro-4-(4-methyl-1,4-diazepam-1-yl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl 4-[[1-(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]-2-methoxybenzoate;
- 20 4-[[1-(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-amino]-2-methoxybenzoic acid;
- 1-Cyclohexyl-N-{3-methoxy-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[3-methoxy-4-(4-morpholinylcarbonyl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-
- 25 5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)carbonyl]-3-methoxyphenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-(4-[[2-hydroxyethyl]amino]carbonyl)-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 30 1-Cyclohexyl-N-(3-methoxy-4-[[2-methoxyethyl]amino]carbonyl)-phenyl)-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{3-methoxy-4-[(methylamino)carbonyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 1-Cyclohexyl-N-{4-[(dimethylamino)carbonyl]-3-methoxyphenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[3-fluoro-4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 N-[3-Chloro-4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-cyclohexyl-N-[4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]deca-8-yl)-3-fluorophenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[3-fluoro-4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 10 carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[3-fluoro-4-(4-hydroxy-1-piperidinyl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[3-Chloro-4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]deca-8-yl)phenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 N-[3-Chloro-4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[3-Chloro-4-(4-hydroxy-1-piperidinyl)phenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{3-fluoro-4-[4-(methylamino)-1-piperidinyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-
- 20 c]pyrazole-5-carboxamide;
- tert-Butyl 1-(2-chloro-4-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)phenyl)-4-piperidinyl(methyl)carbamate;
- N-{3-Chloro-4-[4-(methylamino)-1-piperidinyl]phenyl}-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[trans-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{trans-4-(4-methyl-1,4-diazepam-1-yl)-cyclohexyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[trans-4-(4-methoxy-1-piperidinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-
- 30 5-carboxamide;
- Benzyl 4-(trans-4-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)-1,4-diazepam-1-carboxylate;
- 1-Cyclohexyl-N-[trans-4-(1,4-diazepam-1-yl)cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- N-[trans-4-(4-Acetyl-1,4-diazepam-1-yl)cyclohexyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-{trans-4-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]cyclohexyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 5 1-Cyclohexyl-N-{cis-4-[(2-methoxyethyl)(methyl)amino]cyclohexyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[trans-4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]deca-8-yl)-cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[trans-4-(4-oxo-1-piperidinyl)cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-  
 10 carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[trans-4-(4-hydroxy-1-piperidinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-{trans-4-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholinyl]cyclohexyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 15 1-Cyclohexyl-N-{cis-4-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholinyl]cyclohexyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{trans-4-[4-(methylamino)-1-piperidinyl]-cyclohexyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 N-(trans-4-{4-[Acetyl(methyl)amino]-1-piperidinyl}cyclohexyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-  
 20 thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-{trans-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]cyclohexyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 tert-Butyl 1-(trans-4-[[1-(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl)-4-piperidinylcarbamate;  
 25 tert-Butyl 1-(cis-4-[[1-(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl)-4-piperidinylcarbamate;  
 N-[trans-4-(4-Amino-1-piperidinyl)cyclohexyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 N-[cis-4-(4-Amino-1-piperidinyl)cyclohexyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-  
 30 carboxamide;  
 tert-Butyl 4-(trans-4-[[1-(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl)-1-piperazinecarboxylate;  
 tert-Butyl 4-(cis-4-[[1-(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl)-1-piperazinecarboxylate;

- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[trans-4-(1-piperazinyl)cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[cis-4-(1-piperazinyl)cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 N-[trans-4-(4-Acetyl-1-piperazinyl)cyclohexyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[3-fluoro-4-(4-methyl-1,4-diazapam-1-yl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl 3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 10 3-Methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid;
- 3-Methyl-N-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[3-Fluoro-4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{4-[2-(dimethylamino)ethyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{4-[2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 20 carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{4-[(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-methyl]phenyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 Methyl trans-4-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclohexanecarboxylate;
- 4-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-yl)carbonyl]-amino]cyclohexanecarboxylic acid;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-(hydroxymethyl)cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazole-5-
- 30 carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-cyclohexyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{4-[(dimethylamino)carbonyl]cyclohexyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- N-(4-Cyanocyclohexyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 tert-Butyl 2-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethyl(methyl)carbamate;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(methylamino)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 5 N-{2-[Acetyl(methyl)amino]ethyl}-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-[methyl(methylsulfonyl)amino]ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 Ethyl (4-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]-1-piperidinyl)acetate;  
 10 (4-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-amino]-1-piperidinyl)acetic acid;  
 Ethyl 2-(4-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]aminol]-1-piperidinyl)-2-methylpropanoate;  
 15 2-(4-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]-1-piperidinyl)-2-methylpropanoic acid;  
 1-Cyclohexyl-N-[2-(5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-[methyl(4-morpholinylcarbonyl)amino]-ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 20 1-Cyclohexyl-N-[2-[[[(dimethylamino)carbonyl](methyl)amino]ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 Methyl 2-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]ethyl(methyl)carbamate;  
 25 1-Cyclohexyl-N-[2-[(methoxyacetyl)(methyl)amino]ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[2-[glycoloyl(methyl)amino]ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-(4-[[[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]carbonyl]cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 30 Methyl (1S,3S)-3-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclopentanecarboxylate;  
 (1S,3S)-3-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]cyclopentanecarboxylic acid;

- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(4-methyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[(1S,3S)-3-[(dimethylamino)carbonyl]cyclopentyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 Methyl (1R,3R)-3-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)cyclopentanecarboxylate;
- (1R,3R)-3-[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino)cyclopentanecarboxylic acid;
- 1-Cyclohexyl-N-[(1R,3R)-3-[(dimethylamino)carbonyl]cyclopentyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 10 1-Cyclohexyl-N-{1-[(dimethylamino)carbonyl]-4-piperidinyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-morpholinylcarbonyl)cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-[(methylamino)carbonyl]cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-[(cyclopropylamino)carbonyl]cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)carbonyl]cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 20 1-Cyclohexyl-N-[1-[(dimethylamino)sulfonyl]-4-piperidinyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- tert-Butyl 4-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}-1-piperidinecarboxylate;
- 25 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-(4-piperidinyl)-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[(3S)-1-Benzylpyrrolidinyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[(3S)-pyrrolidinyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[(3S)-1-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidinyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 30 1-Cyclohexyl-N-[4-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl 1-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]-4-piperidinecarboxylate;
- 1-[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-4-piperidinecarboxylic acid;

- 1-[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-N-methyl-4-piperidinecarboxamide;  
Ethyl (3S)-1-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]-3-piperidinecarboxylate;
- 5 N-[(6S,7aS)-1,3-Dioxohexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-6-yl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
N-[(6S,7aS)-2-Methyl-1,3-dioxohexahydro-1H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-6-yl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
{1-[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-3-piperidiny}methanol;
- 10 N-{4-[(Dimethylamino)carbonyl]phenyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[6-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-3-pyridinyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-[(1S,3S)-3-(hydroxymethyl)cyclopentyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 15 carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-{(1S,3S)-3-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-cyclopentyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-[4-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 20 3-Methyl-N-[4-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)phenyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
3-Methyl-N-[6-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-3-pyridinyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-{4-[(3R)-3-hydroxypyrrolidinyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 25 carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-{3-fluoro-4-[(3R)-3-hydroxypyrrolidinyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-{3-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 30 N-{4-[4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-piperidinyl]sulfonyl}-phenyl}-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- N-[3-Fluoro-4-(4-hydroxy-1-piperidinyl)phenyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(2-oxo-1-imidazolidinyl)cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 4-[(4-[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino)cyclohexyl]amino]-
- 10 4-oxobutanoic acid;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-(2,5-dioxo-1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-(1,1-dioxide-2-isothiazolidinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 Benzyl [(4-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino)cyclohexyl]amino]carbonyl(methyl)amino]acetate;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-ethyl]-1H-thieno[2,3-
- 20 c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[3-(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-propyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]carbonyl]amino)-cyclohexyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(3-methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl)-cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl 3-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]propanoate;
- N-[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-beta -alanine;
- tert-Butyl [(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]acetate;
- 30 [(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-amino}acetic acid;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)-3-oxopropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- tert-Butyl 2-[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino}ethylcarbamate;

- N-(2-Aminoethyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-[3-(dimethylamino)-3-oxopropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[3-[methyl(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-3-oxopropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
5 1-Cyclohexyl-N-[3-(4-hydroxy-1-piperidinyl)-3-oxopropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
10 1-Cyclohexyl-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-2-oxoethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-[2-(4-hydroxy-1-piperidinyl)-2-oxoethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
15 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)-3-oxopropyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-[methyl(1-methyl-4-piperidinyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
20 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-[2-(1,1-dioxide-2-isothiazolidinyl)ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-[2-({[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]carbonyl}amino)-ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
25 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(3-methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
Ethyl 4-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]butanoate;  
4-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]butanoic acid;  
30 1-Cyclohexyl-N-[2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
1-Cyclohexyl-N-[4-(dimethylamino)-4-oxobutyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(3,4,4-trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[2-(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-3-yl)ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 1-Cyclohexyl-N-[1-(hydroxymethyl)cyclopropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-{1-[(3-methyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-methyl]cyclopropyl}-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Methyl [(2-[[[1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-
- 10 carbonyl]amino}ethyl)amino]acetate;
- Methyl [(aminocarbonyl)(2-[[[1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}ethyl)amino]acetate;
- 1-Cyclohexyl-N-[2-(2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 1-Cyclohexyl-N-[2-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(5-methyl-1,1-dioxide-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[2-(3-ethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)ethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-
- 20 carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(3-methyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinyl)-ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 1-Cyclohexyl-N-[(1S)-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-1-methylethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[(3R)-1-Benzylpyrrolidinyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[(3R)-pyrrolidinyl]-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-{(3R)-1-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidinyl}-3-methyl-1H-thieno[2,3-
- 30 c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[(1R)-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-1-methylethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 1-Cyclohexyl-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[(2R)-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazole-5-carboxamide;  
 5 1-Cyclohexyl-N-[(2S)-2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)propyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[(1R)-1-(hydroxymethyl)propyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[(1R)-1-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]propyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-  
 10 c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[(1R)-1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[(1R)-1-[(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)methyl]-2-methylpropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 15 tert-Butyl 2-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]-2-methylpropylcarbamate;  
 N-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[2-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-1,1-dimethylethyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 20 N-(3-Amino-2,2-dimethylpropyl)-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-N-[3-(2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2,2-dimethylpropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 (+)-1-Cyclohexyl-N-[trans-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 25 N-[4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)phenyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[4-(3-oxo-1-piperazinyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 3-Methyl-N-[4-(3-oxo-1-piperazinyl)phenyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-  
 30 5-carboxamide;  
 Methyl 3-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]benzoate;  
 3-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-amino]benzoic acid;  
 1-Cyclohexyl-N-[3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[3-(4-morpholinylcarbonyl)phenyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

Methyl trans-4-[[[(3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclohexanecarboxylate;

5 trans-4-[[[(3-Methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclohexanecarboxylic acid;

N-{trans-4-[(Dimethylamino)carbonyl]cyclohexyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

3-Methyl-N-[trans-4-(4-morpholinylcarbonyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-{trans-4-[(4-Hydroxy-1-piperidinyl)carbonyl]cyclohexyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

3-Methyl-N-{trans-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]cyclohexyl}-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

15 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[3-(4-morpholinyl)propyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-[trans-4-(Hydroxymethyl)cyclohexyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

20 (trans-4-[[[(3-Methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]cyclohexyl)methyl p-toluenesulfonate;

3-Methyl-N-[trans-4-(4-morpholinylmethyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-{trans-4-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-{trans-4-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)methyl]cyclohexyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-{3-[(Dimethylamino)sulfonyl]phenyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

30 3-Methyl-N-[3-(methylsulfonyl)phenyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-{3-[(2-{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)ethyl)sulfonyl]phenyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- N-[3-((2-Hydroxyethyl)sulfonyl)phenyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 3-Methyl-N-[trans-4-(4-morpholinyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 5 1-Cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridiny]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[2,3-difluoro-4-(4-hydroxy-1-piperidiny)phenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[4-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-methylphenyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-
- 10 5-carboxamide;
- N-[3-cyano-4-(4-hydroxy-1-piperidiny)phenyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Methyl 5-[[[(1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)-carbonyl]amino]-2-(4-hydroxy-1-piperidiny)]benzoate;
- 15 5-[[[(1-Cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]-amino]-2-(4-hydroxy-1-piperidiny)]benzoic acid;
- N-[6-(4-Hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridiny]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 3-Methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-N-(1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-4-piperidiny)-1H-thieno[2,3-
- 20 c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[6-[(4-hydroxy-1-piperidiny)carbonyl]-3-pyridiny]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[6-[[[(2-hydroxyethyl)amino]carbonyl]-3-pyridiny]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[6-[(4-methyl-1-piperaziny)carbonyl]-3-pyridiny]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[6-[[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]carbonyl]-3-pyridiny]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-N-[6-[[[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]carbonyl]-3-pyridiny]-3-methyl-1H-
- 30 thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[6-[(4-methyl-1,4-diazepam-1-yl)carbonyl]-3-pyridiny]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- tert-Butyl 4-[[[(3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]aminol]-1-piperidinecarboxylate;

- 3-Methyl-N-(4-piperidinyl)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 N-{1-[(Dimethylamino)carbonyl]-4-piperidinyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 tert-Butyl 4-{4-[(3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}piperidin-1-yl}-1-piperidine-carboxylate;  
 5 3-Methyl-N-(piperidin-4-yl-4-piperidinyl)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 3-Methyl-N-(1-acetylpiperidin-4-yl-4-piperidinyl)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 10 3-Methyl-N-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl-4-piperidinyl)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 tert-Butyl 4-(trans-4-[(3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)-1-piperazine-carboxylate;  
 tert-Butyl 4-(cis-4-[(3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)-1-piperazine-carboxylate;  
 15 3-Methyl-N-[trans-4-(1-piperazinyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 3-Methyl-N-[cis-4-(1-piperazinyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 20 N-[trans-4-(4-Acetyl-1-piperazinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 3-Methyl-N-{trans-4-[4-(methylsulfonyl)-1-piperazinyl]cyclohexyl}-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 N-[cis-4-(4-Acetyl-1-piperazinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 25 3-Methyl-N-[1-(4-morpholinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 3-Methyl-N-{1-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 30 N-(trans-4-Hydroxycyclohexyl)-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;  
 3-Methyl-N-(4-oxocyclohexyl)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-[trans-4-(cis-2,6-Dimethylmorpholinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-[cis-4-(cis-2,6-Dimethylmorpholinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

5 1-Cyclohexyl-N-[6-(hydroxymethyl)-3-pyridinyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

Methyl 5-{[(3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}-2-pyridinecarboxylate;

10 5-{[(3-Methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino}-2-pyridinecarboxylic acid;

N-(6-{[(trans-4-Hydroxycyclohexyl)amino]carbonyl}-3-pyridinyl)-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-[6-({[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}carbonyl)-3-pyridinyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

15 3-Methyl-N-(6-{[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]carbonyl}-3-pyridinyl)-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-(6-{[(1-Acetyl-4-piperidinyl)amino]carbonyl}-3-pyridinyl)-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

20 1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[6-(4-morpholinylmethyl)-3-pyridinyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-N-[6-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)methyl]-3-pyridinyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

N-[6-[(4-Acetyl-1-piperazinyl)methyl]-3-pyridinyl]-1-cyclohexyl-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

25 3-Methyl-N-[trans-4-(4-methyl-2-oxo-1-piperazinyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

1-Cyclohexyl-3-methyl-N-[trans-4-(4-methyl-2-oxo-1-piperazinyl)-cyclohexyl]-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

30 3-Methyl-N-[trans-4-(3-oxo-1-piperazinyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

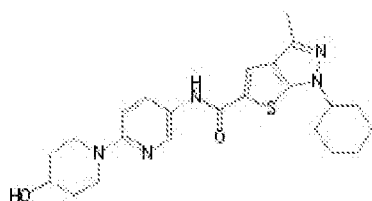
3-Methyl-N-[cis-4-(3-oxo-1-piperazinyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

3-Methyl-N-[trans-4-(4-methyl-3-oxo-1-piperazinyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;

- 3-Methyl-N-[cis-4-(4-methyl-3-oxo-1-piperazinyl)cyclohexyl]-1-tetra-hydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl 1-(trans-4-[[3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)-4-piperidine-carboxylate;
- 5 Ethyl 1-(cis-4-[[3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno-[2,3-c]pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)-4-piperidine-carboxylate;
- N-{trans-4-[4-(Hydroxymethyl)-1-piperidinyl]cyclohexyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-{cis-4-[4-(Hydroxymethyl)-1-piperidinyl]cyclohexyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 10 N-[trans-4-(4-Hydroxy-1-piperidinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1-tetra-hydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-(cis-4-{4-[(Dimethylamino)carbonyl]-1-piperidinyl}cyclohexyl)-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 15 1-(trans-4-[[3-Methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)-4-piperidinecarboxylic acid;
- N-(trans-4-{4-[(Dimethylamino)carbonyl]-1-piperidinyl}cyclohexyl)-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- Ethyl 3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylate;
- 20 3-Methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid;
- 3-Methyl-N-[trans-4-(4-morpholinyl)cyclohexyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-[trans-4-(4-Ethyl-3-oxo-1-piperazinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 25 N-[cis-4-(4-Ethyl-3-oxo-1-piperazinyl)cyclohexyl]-3-methyl-1-tetra-hydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- N-{trans-4-[(4-Ethyl-3-oxo-1-piperazinyl)methyl]cyclohexyl}-3-methyl-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 3-Methyl-N-{trans-4-[(4-methyl-3-oxo-1-piperazinyl)methyl]-cyclohexyl}-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide;
- 30 3-Methyl-N-[4-(4-methyl-2-oxo-1-piperazinyl)phenyl]-1-tetrahydro-2H-pyran-4-yl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide.

Plus préférentiellement, l'inhibiteur de PDE7 est le 1-Cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridinyl]-3-méthyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide, appelé aussi 1H-Thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide, 1-cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridinyl]-3-méthyle ou 1-Cyclohexyl-3-méthyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxylic acid (4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-yl)-amide. Ce composé est en particulier décrit, ainsi que son procédé de

Il a la structure suivante:



La composition selon l'invention comprend plus spécifiquement entre 0.001 et 10% d'au moins un inhibiteur de PDE7 en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence de 0.01 à 7% et, de manière préférentielle, la composition selon l'invention contient de 0.1% à 5% d'un inhibiteur de PDE7 en poids par rapport au poids total de la composition. Dans un mode préféré selon l'invention, la composition comprend entre 0.01 et 7% de 1H-Thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide, 1-cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridinyl]-3-méthyle, plus particulièrement entre 0.1 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention comprend en outre au moins un composé choisi parmi les agents dispersants. Sans vouloir être lié par une quelconque théorie, ce composé permet de disperser l'inhibiteur de PDE7, et ainsi de formuler une composition contenant cet actif qui soit stable, efficace, et qui ait une bonne cosméticité.

La composition selon l'invention peut se présenter sous forme de gel aqueux. Selon la FDA, les gels aqueux sont caractérisés comme des formes semi-solides qui contiennent un agent gélifiant pour fournir de la rigidité à une solution ou à une dispersion colloïdale pour application externe sur la peau. Un gel peut contenir des particules en suspension.

Dans le cas où la composition selon l'invention est un gel aqueux, l'inhibiteur de PDE7 est dispersé dans une phase hydrophile qui comprend au moins un agent gélifiant hydrophile.

De fait, elle comprend au moins :

- l'inhibiteur de PDE7,
- de l'eau,
- l'agent dispersant, et
- 5       - au moins un agent gélifiant hydrophile.

Dans le cas où la composition selon l'invention est un gel aqueux, elle peut être obtenue par le procédé suivant :

- 10       a) préparation de la phase aqueuse par mélange de l'eau avec au moins un agent gélifiant hydrophile ;
- b) préparation de la phase active par mélange de l'inhibiteur de PDE7 avec l'agent dispersant ;
- c) addition de la phase active obtenue en b) à la phase aqueuse obtenue en a), pour obtenir un gel ;
- 15       d) optionnellement, neutralisation du gel obtenu en c) avec si nécessaire au moins un ajusteur de pH.

Selon un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention peut se présenter sous forme d'onguent. Selon la FDA, les onguents sont caractérisés comme des émulsions ou des  
20       suspensions semi-solides qui contiennent une quantité inférieure à 20% en poids d'eau, et une quantité supérieure à 50% en poids d'hydrocarbures, de cires ou de polyéthylène glycol, pour une application externe sur la peau.

Dans ce cas, elle comprend au moins :

- 25       - l'inhibiteur de PDE7,
- l'agent dispersant,
- au moins un corps gras, et
- optionnellement, au moins un tensioactif lipophile.

De préférence, la composition sous forme d'onguent contient moins de 20% en poids d'eau, de préférence moins de 10% en poids, de préférence moins de 5% en poids.

30       Dans le cas où la composition selon l'invention est un onguent, elle peut être obtenue par le procédé suivant :

- i)       préparation de la phase grasse par mélange des corps gras ;

- ii) préparation de la phase active par mélange de l'inhibiteur de PDE7 avec l'agent dispersant ;
- iii) addition de la phase active obtenue en ii) à la phase grasse obtenue en i), pour obtenir un onguent.
- 5 iv) Optionnellement, préparation de la phase « conservateurs » par mélange de l'eau avec un ou plusieurs conservateurs hydrosolubles.

La composition selon l'invention peut être un véhicule pharmaceutiquement acceptable, tel  
10 qu'un gel, une solution ou une émulsion comme une crème ou une lotion, ou un onguent, ou une mousse.

L'eau peut être de l'eau déminéralisée, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau  
thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de  
15 Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains,  
l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Nérès-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de  
Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux  
Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-  
bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

20 L'eau peut être présente à une teneur comprise entre 25 et 90 % en poids par rapport au poids  
total de la composition, de préférence comprise entre 50 et 90 % en poids.

Par agent dispersant, on entend un additif qui permet de créer ou de stabiliser une suspension  
colloïdale.

25 Parmi les agents dispersants utilisables, selon l'invention, on peut citer la glycérine vendu sous  
le nom de Glycérine Végétale®, ou le sorbitol vendu sous le nom de Néosorb® 70/70 par  
Roquette. Ainsi, de préférence, l'agent dispersant utilisable selon l'invention est choisi parmi la  
glycérine et le sorbitol, plus préférentiellement la glycérine.

La composition selon l'invention comprend entre 1 et 20% d'agent dispersant en poids par  
30 rapport au poids total de la composition, de préférence de 2 à 15% en poids par rapport au  
poids total de la composition.

Parmi les agents gélifiants hydrophiles utilisables, on peut citer :

- l'acrylates/C10-30 alkyl acrylates crosspolymer vendu sous le nom de Pemulen TR-1® ou Pemulen TR-2® par la société Noveon,
- les carbomers dits non sensibles aux électrolytes, vendus sous le nom de Carbopol 974P NF®, d'Ultrez 20®, d'Ultrez 10®, de Carbopol 1382® ou de Carbopol ETD2020NF® par la  
5 Société Noveon,
- les polysaccharides avec à titre d'exemples non limitatifs la gomme de xanthane telle que la Satiexane UCX911® vendu par Cargill, la gomme guar, la gomme de tragacanth, la gomme d'acacia, la gomme arabique, les celluloses avec à titre d'exemple l'hydroxypropylmethylcellulose en particulier le produit vendu sous le nom de Methocel E4M  
10 premium par la société Dow Chemical ou l'hydroxyéthylcellulose, en particulier, le produit vendu sous le nom de Natrosol HHX 250® par la société Aqualon, la méthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, et l'hydroxypropylcellulose,
- les aluminium magnésium silicates tel que le Veegum K® vendu par la société Vanderbilt,
- les polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI  
15 copolymer vendu sous le nom de Aculyn 44® (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylque et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)),
- les amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de  
20 Structure Solanace®,
- les polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldimethyltaurate copolymer / isohexadecane / polysorbate 80 vendu sous le nom Sepineo P 600 ® (ou de Simulgel 600 PHA®) par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305® par la société Seppic,
- 25 - les carraghénanes en particulier répartis sous quatre grandes familles :  $\kappa$ ,  $\lambda$ ,  $\beta$ ,  $\omega$  tel que les Viscarin® et les Gelcarin® commercialisés par la société IMCD,
- et leurs mélanges.

A titre de gélifiants hydrophiles préférés, on peut citer les carbomers avec à titre d'exemple le  
30 carbomer vendu sous le nom de Carbopol 974P NF®.

De préférence, la composition selon l'invention comprend entre 0.001 et 15% d'agent gélifiant hydrophile en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 0.2 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

Par corps gras, on entend des composés lipophiles liquides ou semi-liquides à température ambiante.

Les corps gras utilisables selon l'invention peuvent être choisis parmi la vaseline, les huiles minérales, les huiles synthétiques et les huiles de silicone.

La vaseline (Vaseline Codex GAL 8A®) est un agent occlusif.

Comme exemple d'huile minérale, on peut citer par exemple des huiles de paraffine de différentes viscosités telles que le Primol® 352, le Marcol® 352, Marcol® 152 vendus par la société Univar.

Comme huile végétale, on peut citer l'huile d'amande douce, l'huile de coprah, l'huile de palme, l'huile de soja, l'huile de sésame, l'huile de tournesol.

Comme huile animale, on peut citer la lanoline, le squalène, l'huile de poisson, l'huile de vison avec comme dérivé le squalane vendu sous le nom Cosbiol® par la société Laserson.

Comme huile synthétique, on peut citer les esters d'acide gras et les triglycérides, tels que le diisopropyl adipate vendu sous le nom de Crodamol DA®, les triglycérides des acides caprylique/caprique comme ceux vendus par la société Stearinerie Dubois ou ceux vendus sous la dénomination Miglyol® 810, 812N, et 818 par la société Sasol, ou encore l'isopropyl palmitate vendu sous le nom de Crodamol IPP®.

Comme huile de silicone, on entend les huiles de silicone volatiles ou non volatiles, telles que des diméthicones comme les produits vendus sous le nom de Q7-9120® silicone fluid de viscosité 20 cSt à 12500 cSt, et les cyclométhicones comme le produit vendu sous le nom ST-Cyclomethicone-5 NF® (cyclométhicone-5) par la société Dow corning.

De préférence, les corps gras sont choisis parmi la vaseline et les huiles minérales, plus préférentiellement parmi la vaseline et les huiles de paraffine.

De préférence, la composition selon l'invention comprend entre 1 et 90% de corps gras en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 5 et 84% en poids par rapport au poids total de la composition.

A titre de tensioactif lipophile utilisable selon l'invention, on citera les esters de sorbitane, tels que le monostéarate de sorbitane vendu sous le nom de Span® 60 par la société Croda, les esters de glycérol tel que le monostéarate de glycerol vendu sous le nom de Kolliwax GMS II® par BASF, les sucroesters tel que le sucrose dilaurate vendu sous le nom de Surfhope® C-1205 ou le sucrose tristéarate vendu sous le nom de Surfhope® C-1803 par la société

Gattefossé, ou encore le stéaryl éther polyoxyéthyléné comportant 2 motifs oxyéthylène, ou le méthyl glucose sesquistéarate vendu sous le nom Glucate SS, ou le steareth-2 vendu sous le nom de Brij S2-SO®.

De préférence, le tensioactif lipophile est le steareth-2 vendu sous le nom de Brij S2-SO®.

- 5 De préférence, la composition selon l'invention comprend entre 0 et 8% de tensioactif lipophile en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 0 et 6% en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention pourra en outre contenir des additifs ou combinaisons d'additifs,  
10 tels que :

- des agents co-tensioactifs comme les alcools gras ;
- des agents apaisants, comme l'allantoïne, l'acide glycyrrhétinique, ou le panthénol ;
- des agents propénétrants;
- des agents stabilisants ;
- 15 - des agents humectants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH, tels que la soude, la triéthanolamine ou l'acide citrique;
- des agents modificateurs de pression osmotique ;
- des agents chélatants (EDTA ou gluconolactone) ;
- 20 - des agents conservateurs, tels que le chlorure de benzalkonium, les parabens (methyl paraben (Nipagin M), propyl paraben (Nipasol M)), ou le sorbate de potassium;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- et des antioxydants, tels que le butylhydroxytoluène, le butylhydroxyanisole, ou le DL- $\alpha$ Tocophérol.

25 Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

- 30 Ces additifs peuvent être présents dans la composition de 0 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence entre 0 et 6% en poids.

La composition pharmaceutique utilisable selon l'invention est destinée au traitement de la peau et peut être administrée par voie topique, parentérale ou orale. De préférence, la composition

est administrée par voie topique. Par voie topique, on entend une application sur la peau ou les muqueuses, ainsi que sur les cheveux ou le cuir chevelu.

Par voie orale, la composition pharmaceutique peut se présenter sous forme liquide, ou  
5 pâteuse, et plus particulièrement sous formes de gélules, de dragées, ou de sirops.

Par voie parentérale, la composition peut se présenter sous forme de suspensions pour perfusion ou pour injection.

10 Par voie topique, la composition peut se présenter sous forme liquide, ou pâteuse, et plus particulièrement sous forme de crèmes, de pommades, d'onguents, de gels, de shampoings, ou de bases lavantes.

La composition selon l'invention est utilisable comme médicament.  
15

En particulier, l'invention a également pour objet l'utilisation de la composition selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter des affections dermatologiques, notamment humaines.

L'invention a également trait à une méthode pour traiter des affections dermatologiques,  
20 notamment humaines, comprenant l'administration, en particulier par voie topique, parentérale ou orale, de préférence par voie topique, d'une quantité efficace d'une composition selon l'invention.

De préférence, les affections dermatologiques sont les suivantes :

- 25 1) les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération cellulaire notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle ;
- 30 2) les troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, l'ichtyose lamellaire, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies, le pityriasis rubra pilaire et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal) ;
- 3) les affections dermatologiques avec une composante immuno-allergique inflammatoire, avec ou sans trouble de la prolifération cellulaire, et notamment toutes les formes de psoriasis, qu'il

soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou encore la dermatite atopique et les différentes formes d'eczema;

4) les désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V. ainsi que pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire  
5 les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique, telle la xérose, les pigmentations et les rides ;

5) Toute condition liée à des proliférations dermiques ou épidermiques bénignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes , le molluscum contagiosum et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides,;

10 6) les désordres dermatologiques tels que les dermatoses immunes comme le lupus érythémateux, les maladies immunes bulleuses et les maladies du collagène, telle la sclérodermie ;

7) les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

15 8) les troubles de la cicatrisation, ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,

9) dans le traitement de toute affection d'origine fongique au niveau cutané tel que le tinea pedis et le tinea versicolor,

20 10) les désordres de la pigmentation, tel l'hyperpigmentation, le mélasma, l'hypopigmentation ou le vitiligo ;

11) les états cancéreux ou précancéreux, cutanés ou muqueux comme les kératoses actiniques, la maladie de Bowen, les carcinomes in-situ, le kératoacanthome et les cancers cutanés comme le carcinome basocellulaire (BCC), le carcinome spinocellulaire (SCC) et les lymphomes cutanés tels que le lymphome T.

25 Préférentiellement, la composition selon l'invention sera utilisée pour le traitement de toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriasique, ou de la dermatite atopique.

30 La composition selon l'invention convient en effet pour une utilisation dans le traitement d'affections dermatologiques, notamment humaines, et de préférence pour le traitement du psoriasis ou de la dermatite atopique.

Il va être maintenant donné, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, diverses formulations de compositions selon l'invention.

### **Exemples :**

5

Dans tous les exemples qui suivent, par « actif », on entend le 1H-Thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide, 1-cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidiny)-3-pyridinyl]-3-méthyle.

### **Exemple A : Compositions de type gel aqueux selon l'invention**

10

#### **a) Procédé de préparation :**

Les gels aqueux exemplifiés ci-après sont préparés selon le protocole suivant :

#### **15 1/ Préparation de la phase aqueuse**

Introduire une partie de l'eau purifiée dans le bécher de réception et additionner le méthyl paraben et le propyl paraben.

Mettre sous agitation.

20 Lorsque le mélange est limpide, saupoudrer l'agent gélifiant, à titre d'exemple le carbomer. Laisser sous agitation jusqu'à gonflement complet de l'agent gélifiant

#### **2/ Préparation de la phase active**

25 Dans un bécher annexe, introduire la glycérine, l'actif et une petite fraction d'eau purifiée. Mettre sous agitation jusqu'à dispersion homogène de l'actif à température ambiante.

#### **3/ Addition de la phase active à la phase aqueuse**

30 Introduire la phase active dans le gel aqueux. Laisser sous agitation pour homogénéiser.

#### 4/ Neutralisation du gel

Introduire la solution de soude dans la phase aqueuse. Laisser sous agitation quelques minutes jusqu'à homogénéisation complète du gel.

5

##### b) Compositions :

| <b>Exemple 1</b>      | <b>Nom INCI</b>  | <b>%</b> |
|-----------------------|------------------|----------|
| ACTIF                 | ACTIF            | 5.0      |
| Eau purifiée          | Aqua             | QSP 100% |
| Carbopol 974P NF      | Carbomer         | 1.0      |
| Glycérine végétale    | Glycerin         | 10       |
| Nipagin M             | Methyl paraben   | 0.18     |
| Nipasol M             | Propyl paraben   | 0.02     |
| Solution de soude 10% | Sodium hydroxide | 1.9      |

| <b>Exemple 2</b>      | <b>Nom INCI</b>  | <b>%</b> |
|-----------------------|------------------|----------|
| ACTIF                 | ACTIF            | 0.5      |
| Eau purifiée          | Aqua             | QSP 100% |
| Carbopol 974P NF      | Carbomer         | 1.0      |
| Glycérine végétale    | Glycerin         | 10       |
| Nipagin M             | Methyl paraben   | 0.18     |
| Nipasol M             | Propyl paraben   | 0.02     |
| Solution de soude 10% | Sodium hydroxide | 1.9      |

10

| <b>Exemple 3</b>      | <b>Nom INCI</b>  | <b>%</b> |
|-----------------------|------------------|----------|
| ACTIF                 | ACTIF            | 5        |
| Eau purifiée          | Aqua             | QSP 100% |
| Carbopol 974P NF      | Carbomer         | 1.2      |
| Glycérine végétale    | Glycerin         | 10       |
| Nipagin M             | Methyl paraben   | 0.18     |
| Nipasol M             | Propyl paraben   | 0.02     |
| Solution de soude 10% | Sodium hydroxide | 1.9      |

| <b>Exemple 4</b>      | <b>Nom INCI</b>  | <b>%</b> |
|-----------------------|------------------|----------|
| ACTIF                 | ACTIF            | 1.7      |
| Eau purifiée          | Aqua             | QSP 100% |
| Carbopol 974P NF      | Carbomer         | 1.0      |
| Glycérine végétale    | Glycerin         | 10       |
| Nipagin M             | Methyl paraben   | 0.18     |
| Nipasol M             | Propyl paraben   | 0.02     |
| Solution de soude 10% | Sodium hydroxide | 1.9      |

15

**Exemple B : Compositions de type onguents selon l'invention**a) Procédé de préparation :

5 Les onguents exemplifiés ci-après sont préparés selon le protocole suivant :

**1/ Préparation de la phase grasse :**

10 Peser dans le bécher principal, les corps gras tel que la Vaseline, le Brij S2-SO (si présent dans la formulation), le Primol 352. Mettre à chauffer sous agitation.

Quand le mélange est homogène et limpide, arrêter le chauffage et laisser sous agitation. Laisser revenir le mélange à température ambiante.

**2/ Préparation de la phase active :**

15 Dans un bécher annexe, introduire la glycérine, l'actif et une petite fraction d'eau purifiée. Mettre sous agitation jusqu'à dispersion homogène de l'actif. Mettre à chauffer le mélange à la même température que la phase grasse.

**20 3/ Préparation de la « phase conservateurs » (si présents dans la formulation):**

Dans un bécher annexe, peser l'eau et le ou les conservateurs hydrosolubles (si présents dans la formulation). Mettre le mélange.

25 **4/** Quand la phase grasse est chaude verser la phase active sur la phase grasse. Laisser sous agitation jusqu'à parfaite homogénéisation de l'onguent.

**5/** Additionner « la phase conservateurs » à l'onguent obtenu à l'étape 4 (étape optionnelle).

30 **6/** Peser et additionner l'antioxydant (si présent) dans l'onguent.

**7/** Laisser sous agitation jusqu'à parfaite homogénéisation et laisser revenir l'onguent à température ambiante.

35

b) Compositions :

| <b>Exemple 5</b>        | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 5.0      |
| Eau purifiée            | Aqua                  | 2.5      |
| Brij S2S0               | Steareth-2            | 5.0      |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 10       |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 71.45    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |
| Acide citrique          | Citric acid           | 1.0      |

| <b>Exemple 6</b>        | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 5.0      |
| Eau purifiée            | Aqua                  | 2.5      |
| Brij S2S0               | Steareth-2            | 5.0      |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 10       |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 71.85    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |
| Titriplex III           | Edta                  | 0.1      |
| Acide citrique          | Citric acid           | 0.05     |

5

| <b>Exemple 7</b>         | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|--------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                    | ACTIF                 | 5.0      |
| Eau purifiée             | Aqua                  | 2.5      |
| Brij S2S0                | Steareth-2            | 5.0      |
| Glycérine végétale       | Glycerin              | 10       |
| Primol 352               | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A    | Petrolatum            | 71.85    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol  | Alpha tocopherol      | 0.05     |
| Chlorure de benzalkonium | Benzalkonium chloride | 0.1      |
| Acide citrique           | Citric acid           | 0.5      |

| <b>Exemple 8</b>        | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 0.5      |
| Eau purifiée            | Aqua                  | 2.6      |
| Brij S2S0               | Steareth-2            | 5.0      |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 10       |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 76.9     |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |

| <b>Exemple 9</b>      | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-----------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                 | ACTIF                 | 0.5      |
| Eau purifiée          | Aqua                  | 2.6      |
| Brij S2S0             | Steareth-2            | 5.0      |
| Glycérine végétale    | Glycerin              | 10       |
| Primol 352            | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A | Petrolatum            | 76.9     |

| <b>Exemple 10</b>       | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 5.0      |
| Eau purifiée            | Aqua                  | 2.6      |
| Brij S2S0               | Steareth-2            | 5.0      |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 10       |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 72.35    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |

| <b>Exemple 11</b>       | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 5.0      |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 12.6     |
| Brij S2S0               | Steareth-2            | 5.0      |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 72.35    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |

| <b>Exemple 12</b>        | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|--------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                    | ACTIF                 | 5.0      |
| Eau purifiée             | Aqua                  | 2.55     |
| Glycérine végétale       | Glycerin              | 10       |
| Brij S2S0                | Steareth-2            | 5.0      |
| Primol 352               | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A    | Petrolatum            | 72.35    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol  | Alpha tocopherol      | 0.05     |
| Chlorure de benzalkonium | Benzalkonium chloride | 0.05     |

| <b>Exemple 13</b>       | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 5.0      |
| Eau purifiée            | Aqua                  | 2.55     |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 10       |
| Brij S2S0               | Steareth-2            | 5.0      |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 72.35    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |
| Titriplex III           | EDTA                  | 0.05     |

| <b>Exemple 14</b>       | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 5.0      |
| Eau purifiée            | Aqua                  | 2.5      |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 10       |
| Brij S2S0               | Steareth-2            | 5.0      |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 72.35    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |
| Acide citrique          | Citric acid           | 0.1      |

| <b>Exemple 15</b>       | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 3.0      |
| Eau purifiée            | Aqua                  | 2.5      |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 10       |
| Brij S2S0               | Steareth-2            | 5.0      |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 74.35    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |
| Acide citrique          | Citric acid           | 0.1      |

| <b>Exemple 16</b>       | <b>Nom INCI</b>       | <b>%</b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|
| ACTIF                   | ACTIF                 | 5.0      |
| Glycérine végétale      | Glycerin              | 12       |
| Primol 352              | Paraffinium liquidium | 5.0      |
| Vaseline Codex Gal 8A   | Petrolatum            | 77.95    |
| DL- $\alpha$ Tocophérol | Alpha tocopherol      | 0.05     |

5

### **Exemple C : Stabilité des compositions de l'invention**

Les conditions de stockage pour la mise en stabilité des compositions sont les suivantes :

- 10            Pour les gels aqueux, température ambiante (TA) et 40°C ;  
               Pour les onguents, température ambiante (TA).

Afin de contrôler la bonne stabilité physique des formulations, différents tests sont réalisés au temps initial (après fabrication) et chaque mois pendant 3 mois.

Chaque test réalisé est décrit ci-dessous :

- **L'observation macroscopique** est réalisée pour vérifier la bonne homogénéité de la formule, l'absence de séparation de phase, l'absence de modification de coloration.
  - **L'observation microscopique** est réalisée à l'aide du microscope Axio.Scope A1 (lumière polarisée, objectif\*40) afin de vérifier la bonne dispersion de l'actif au sein des compositions et l'absence d'aggrégat d'actif.
  - **Profil rhéologique** : Un rhéomètre Haake de type VT550 est utilisé pour caractériser le profil rhéologique des formulations et notamment déterminer leur seuil d'écoulement et de viscosité. Les rhéogrammes sont réalisés à 25°C et en vitesse imposée de 0 à 100s<sup>-1</sup>. Les valeurs de viscosités sont notées aux valeurs de cisaillement constantes de 4s<sup>-1</sup>, 20s<sup>-1</sup> et 100s<sup>-1</sup>.
- Par seuil d'écoulement ( $\tau_0$  exprimé en Pascal), on entend la force nécessaire pour vaincre les forces de cohésion de type Van Der Waals et provoquer l'écoulement.

Afin de contrôler la stabilité chimique des formulations, le titre d'actif est vérifié par HPLC. La concentration en actif est vérifiée après préparation (T0) et après 1 mois, 2 mois et 3 mois. Les résultats sont exprimés en %/Label Claim (LC).

➤ **Données de stabilité**

| Exemple 1<br>Gel aqueux                                                       | Pointage de stabilité  |                                 |                |                |                |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                                                               | Conditions de stockage | T0                              | T+1M           | T+2M           | T+3M           |
| Aspect macroscopique                                                          | TA                     | Gel de couleur jaune            | Conforme à T0. | Conforme à T0. | Conforme à T0. |
| Aspect microscopique                                                          | TA                     | Dispersion de l'actif conforme. | Conforme à T0. | Conforme à T0. | Conforme à T0. |
| Profil rhéologique<br>4s <sup>-1</sup> /20s <sup>-1</sup> /100s <sup>-1</sup> | TA                     | 207/294/479                     | 201/282/440    | 194/289/483    | 200/285/476    |
| Dosage de l'actif (%/LC)                                                      | TA                     | 102.6                           | 103.9          | 101.9          | 102.5          |
|                                                                               | 40°C                   | ND                              | 105.5          | 103.9          | 104.1          |

ND: Non disponible

L'exemple 1 est stable physiquement et chimiquement au moins 3 mois à température ambiante et à 40°C.

| <b>Exemple 4</b><br><b>Gel aqueux</b> | <b>Pointage de stabilité</b>  |                                 |                |
|---------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|
|                                       | <b>Conditions de stockage</b> | <b>T0</b>                       | <b>T+1M</b>    |
| Aspect macroscopique                  | TA                            | Gel de couleur beige            | Conforme à T0. |
| Aspect microscopique                  | TA                            | Dispersion de l'actif conforme. | Conforme à T0. |
| Dosage de l'actif (%/LC)              | TA                            | 98.6                            | 99.4           |

L'exemple 4 est stable physiquement et chimiquement au moins 1 mois à température ambiante.

5

| <b>Exemple 7</b><br><b>Onguent</b> | <b>Pointage de stabilité</b>  |                                 |                |                |                |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                    | <b>Conditions de stockage</b> | <b>T0</b>                       | <b>T+1M</b>    | <b>T+2M</b>    | <b>T+3M</b>    |
| Aspect macroscopique               | TA                            | Onguent jaune                   | Conforme à T0. | Conforme à T0. | Conforme à T0. |
| Aspect microscopique               | TA                            | Dispersion de l'actif conforme. | Conforme à T0. | Conforme à T0. | Conforme à T0. |
| Dosage de l'actif (%/LC)           | TA                            | ND                              | 99.3           | 97.1           | 94.3           |

ND : Non disponible

L'exemple 7 est stable physiquement et chimiquement au moins 3 mois à température ambiante.

10

| <b>Exemple 8</b><br><b>Onguent</b> | <b>Pointage de stabilité</b>  |                                 |                |                |                |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                    | <b>Conditions de stockage</b> | <b>T0</b>                       | <b>T+1M</b>    | <b>T+2M</b>    | <b>T+3M</b>    |
| Aspect macroscopique               | TA                            | Onguent beige                   | Conforme à T0. | Conforme à T0. | Conforme à T0. |
| Aspect microscopique               | TA                            | Dispersion de l'actif conforme. | Conforme à T0. | Conforme à T0. | Conforme à T0. |
| Dosage de l'actif (%/LC)           | TA                            | 102.0                           | 101.9          | NA             | 100.8          |

L'exemple 8 est stable physiquement et chimiquement au moins 3 mois à température ambiante.

15

| <b>Exemple 10<br/>Onguent</b> | <b>Pointage de stabilité</b>  |                                 |                |                |                |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                               | <b>Conditions de stockage</b> | <b>T0</b>                       | <b>T+1M</b>    | <b>T+2M</b>    | <b>T+3M</b>    |
| Aspect macroscopique          | TA                            | Onguent jaune                   | Conforme à T0. | Conforme à T0. | Conforme à T0. |
| Aspect microscopique          | TA                            | Dispersion de l'actif conforme. | Conforme à T0. | Conforme à T0. | Conforme à T0. |
| Dosage de l'actif (%/LC)      | TA                            | 101.1                           | 101.2          | NA             | 98.9           |

L'exemple 10 est stable physiquement et chimiquement au moins 3 mois à température ambiante.

5

| <b>Exemple 12<br/>Onguent</b> | <b>Pointage de stabilité</b>  |                                 |                |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|
|                               | <b>Conditions de stockage</b> | <b>T0</b>                       | <b>T+1M</b>    |
| Aspect macroscopique          | TA                            | Onguent jaune                   | Conforme à T0. |
| Aspect microscopique          | TA                            | Dispersion de l'actif conforme. | Conforme à T0. |
| Dosage de l'actif (%/LC)      | TA                            | 101.1                           | 94.0           |

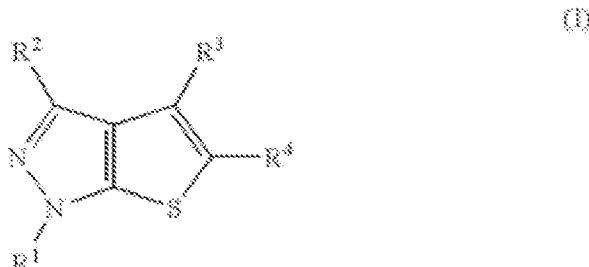
L'exemple 12 est stable physiquement et chimiquement au moins 1 mois à température ambiante.

10

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant:

- au moins un inhibiteur de PDE7 représenté par la formule suivante (I):



dans lequel:

R1 est un groupe alkyle en C3 à C8 substitué ou non substitué, un groupe cycloalkyle substitué ou non substitué, ou un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué;

R2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C3;

R3 est un atome d'hydrogène, un alkyle substitué ou non substitué en C1-C3, ou un atome d'halogène;

R4 est un groupe aryle substitué ou non substitué, un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué, ou un groupe -CONR5R6 ou -COOR7;

R5 et R6 sont identiques ou différents les uns des autres, et sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C6 qui peut être substitué par un atome d'halogène, un groupe aryle substitué ou non substitué, un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué, un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué, un cycloalkyle substitué ou non substitué, un groupe -NR7COR8, -COR8, -NR9R10; un cycloalkyle substitué ou non substitué, un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué; un groupe aryle substitué ou non substitué; un groupe hétéroaryle substitué ou non substitué; ou un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué, dans lequel le cycle est formé avec l'atome d'azote liant R5 et R6;

R7 est un atome d'hydrogène, ou des radicaux alkyle en C1-C3;

R8 est un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué, ou un groupe -OH, -OR7 ou -NR9R10;

R9 et R10 sont identiques ou différents l'un de l'autre, et sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un alkyle en C1-C3 substitué ou non substitué, un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué; un groupe acyle substitué ou non substitué, un groupe -SOOR7,

ou un groupe hétérocycloalkyle substitué ou non substitué dont le cycle est formé avec l'atome d'azote liant R5 et R6; et

- au moins un composé choisi parmi les agents dispersants.

- 5           2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'inhibiteur de PDE7 est présent sous forme dispersée dans la composition.
3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'inhibiteur de PDE7 est le 1H-Thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide, 1-cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidinyl)-3-pyridinyl]-3-méthyle.
- 10           4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'agent dispersant est choisi parmi la glycérine et le sorbitol.
- 15           5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de gel aqueux et comprend au moins :
- l'inhibiteur de PDE7,
  - de l'eau,
  - l'agent dispersant, et
- 20           - au moins un agent gélifiant hydrophile.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'agent gélifiant hydrophile est choisi parmi l'acrylates/C10-30 alkyl acrylates crosspolymer, les carbomers non sensibles aux électrolytes, la gomme de xanthane, la gomme guar, l'hydroxypropylmethylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, les aluminium magnésium silicates, les polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymer, les amidons modifiés, les polyacrylamides et les carraghénanes.
- 25           7. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'onguent et comprend au moins :
- l'inhibiteur de PDE7,
  - l'agent dispersant ;
  - au moins un corps gras, et
- 30

- éventuellement, au moins un tensioactif lipophile.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le tensioactif lipophile est choisi parmi les esters de sorbitane, les esters de glycérol, les sucroesters, le stéaryl éther polyoxyéthyléné comportant 2 motifs oxyéthylène et le méthyl glucose sesquistéarate.

9. Composition selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que le corps gras est choisi parmi la vaseline, les huiles minérales, les huiles synthétiques et les huiles de silicone.

10. Composition selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient moins de 20% en poids d'eau, de préférence moins de 10% en poids, de préférence moins de 5% en poids.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée pour une administration topique.

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, pour son utilisation comme médicament.

13. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, pour son utilisation pour traiter des affections dermatologiques.

14. Composition pour son utilisation selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'affection dermatologique est choisie parmi toutes les formes de psoriasis, qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriasique et la dermatite atopique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2013/053242

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K9/00 A61K47/06 A61K47/10 A61K9/06 A61K47/32<br>A61K9/10 A61K31/4162 A61P17/06<br>ADD.<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                              |                                                                      |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                                                              |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                              |                                                                      |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                                                              |        |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>           US 2009/131413 A1 (INOUE HIDEKAZU [JP] ET AL) 21 May 2009 (2009-05-21)<br/>           cited in the application<br/>           example 370<br/>           page 18, paragraph 494<br/>           -----<br/>           -/--         </td> <td>1-3,11</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                              |                                                                      | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | US 2009/131413 A1 (INOUE HIDEKAZU [JP] ET AL) 21 May 2009 (2009-05-21)<br>cited in the application<br>example 370<br>page 18, paragraph 494<br>-----<br>-/-- | 1-3,11 |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                           | Relevant to claim No.                                                |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                                                              |        |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | US 2009/131413 A1 (INOUE HIDEKAZU [JP] ET AL) 21 May 2009 (2009-05-21)<br>cited in the application<br>example 370<br>page 18, paragraph 494<br>-----<br>-/-- | 1-3,11                                                               |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                                                              |        |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                              |                                                                      |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                                                              |        |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                              |                                                                      |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                                                              |        |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>5 March 2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                              | Date of mailing of the international search report<br><br>12/03/2014 |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                                                              |        |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                              | Authorized officer<br><br>Kollmannsberger, M                         |           |                                                                                    |                       |   |                                                                                                                                                              |        |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2013/053242

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
| X                                                    | GOTO M ET AL: "Phosphodiesterase 7A inhibitor ASB16165 impairs proliferation of keratinocytes in vitro and in vivo", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 633, no. 1-3, 10 May 2010 (2010-05-10), pages 93-97, XP026971826, ISSN: 0014-2999 [retrieved on 2010-02-02] page 94, paragraph 2.3 page 94, paragraph 3.1 - page 93, paragraph 3.3 page 96, column 2<br>----- | 1,3,<br>11-14         |
| X                                                    | US 2010/113486 A1 (BERGMANN JOHN E [US] ET AL) 6 May 2010 (2010-05-06) page 69, paragraph 181 - page 70, paragraph 182 page 78, paragraph 1155 - paragraph 1159<br>-----                                                                                                                                                                                                                        | 1-4,11,<br>12         |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/053242

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) |             |    | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|-------------|----|---------------------|
| US 2009131413                             | A1 | 21-05-2009          | AU                         | 2005258410  | A1 | 12-01-2006          |
|                                           |    |                     | BR                         | PI0512916   | A  | 15-04-2008          |
|                                           |    |                     | CA                         | 2569530     | A1 | 12-01-2006          |
|                                           |    |                     | CN                         | 1976938     | A  | 06-06-2007          |
|                                           |    |                     | CN                         | 102827082   | A  | 19-12-2012          |
|                                           |    |                     | DK                         | 1775298     | T3 | 21-05-2013          |
|                                           |    |                     | DK                         | 2433943     | T3 | 16-12-2013          |
|                                           |    |                     | EP                         | 1775298     | A1 | 18-04-2007          |
|                                           |    |                     | EP                         | 2433943     | A1 | 28-03-2012          |
|                                           |    |                     | ES                         | 2407811     | T3 | 14-06-2013          |
|                                           |    |                     | ES                         | 2437755     | T3 | 14-01-2014          |
|                                           |    |                     | JP                         | 4810426     | B2 | 09-11-2011          |
|                                           |    |                     | JP                         | 5339638     | B2 | 13-11-2013          |
|                                           |    |                     | JP                         | 5339639     | B2 | 13-11-2013          |
|                                           |    |                     | JP                         | 2011225603  | A  | 10-11-2011          |
|                                           |    |                     | JP                         | 2011225604  | A  | 10-11-2011          |
|                                           |    |                     | KR                         | 20070039505 | A  | 12-04-2007          |
|                                           |    |                     | PT                         | 1775298     | E  | 12-06-2013          |
|                                           |    |                     | RU                         | 2376309     | C2 | 20-12-2009          |
|                                           |    |                     | US                         | 2009131413  | A1 | 21-05-2009          |
|                                           |    |                     | US                         | 2011166343  | A1 | 07-07-2011          |
|                                           |    |                     | WO                         | 2006004040  | A1 | 12-01-2006          |
| -----                                     |    |                     |                            |             |    |                     |
| US 2010113486                             | A1 | 06-05-2010          | AU                         | 2010245250  | A1 | 22-12-2011          |
|                                           |    |                     | CA                         | 2760786     | A1 | 11-11-2010          |
|                                           |    |                     | CN                         | 102427812   | A  | 25-04-2012          |
|                                           |    |                     | EP                         | 2427193     | A1 | 14-03-2012          |
|                                           |    |                     | JP                         | 2012526111  | A  | 25-10-2012          |
|                                           |    |                     | KR                         | 20120034634 | A  | 12-04-2012          |
|                                           |    |                     | US                         | 2010113486  | A1 | 06-05-2010          |
|                                           |    |                     | WO                         | 2010129036  | A1 | 11-11-2010          |
| -----                                     |    |                     |                            |             |    |                     |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/053242

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>INV.    A61K9/00                      A61K47/06                      A61K47/10                      A61K9/06                      A61K47/32<br>A61K9/10                      A61K31/4162                    A61P17/06<br>ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>A61K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)<br>EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| Catégorie*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                                       | no. des revendications visées |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | US 2009/131413 A1 (INOUE HIDEKAZU [JP] ET AL) 21 mai 2009 (2009-05-21)<br>cité dans la demande<br>exemple 370<br>page 18, alinéa 494<br><div style="text-align: center; margin-top: 20px;">             -----<br/>             -/--           </div> | 1-3,11                        |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; margin-bottom: 5px;">X</div> <div>Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px; margin-bottom: 5px;">X</div> <div>Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| * Catégories spéciales de documents cités:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |                                                                                                                                                                                                                                                      |                               |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">5 mars 2014</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">12/03/2014</div>                                                                                                          |                               |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Fonctionnaire autorisé<br><br><div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Kollmannsberger, M</div>                                                                                                                                            |                               |

| C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                               |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie*                                      | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | no. des revendications visées |
| X                                               | <p>GOTO M ET AL: "Phosphodiesterase 7A inhibitor ASB16165 impairs proliferation of keratinocytes in vitro and in vivo", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 633, no. 1-3, 10 mai 2010 (2010-05-10), pages 93-97, XP026971826, ISSN: 0014-2999 [extrait le 2010-02-02] page 94, alinéa 2.3 page 94, alinéa 3.1 - page 93, alinéa 3.3 page 96, colonne 2</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | <p>1,3,<br/>11-14</p>         |
| X                                               | <p>US 2010/113486 A1 (BERGMANN JOHN E [US] ET AL) 6 mai 2010 (2010-05-06) page 69, alinéa 181 - page 70, alinéa 182 page 78, alinéa 1155 - alinéa 1159</p> <p style="text-align: center;">-----</p>                                                                                                                                                                                                                          | <p>1-4,11,<br/>12</p>         |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/053242

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |    | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) |               | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|----|------------------------|-----------------------------------------|---------------|------------------------|
| US 2009131413                                   | A1 | 21-05-2009             | AU                                      | 2005258410 A1 | 12-01-2006             |
|                                                 |    |                        | BR                                      | PI0512916 A   | 15-04-2008             |
|                                                 |    |                        | CA                                      | 2569530 A1    | 12-01-2006             |
|                                                 |    |                        | CN                                      | 1976938 A     | 06-06-2007             |
|                                                 |    |                        | CN                                      | 102827082 A   | 19-12-2012             |
|                                                 |    |                        | DK                                      | 1775298 T3    | 21-05-2013             |
|                                                 |    |                        | DK                                      | 2433943 T3    | 16-12-2013             |
|                                                 |    |                        | EP                                      | 1775298 A1    | 18-04-2007             |
|                                                 |    |                        | EP                                      | 2433943 A1    | 28-03-2012             |
|                                                 |    |                        | ES                                      | 2407811 T3    | 14-06-2013             |
|                                                 |    |                        | ES                                      | 2437755 T3    | 14-01-2014             |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 4810426 B2    | 09-11-2011             |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 5339638 B2    | 13-11-2013             |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 5339639 B2    | 13-11-2013             |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 2011225603 A  | 10-11-2011             |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 2011225604 A  | 10-11-2011             |
|                                                 |    |                        | KR                                      | 20070039505 A | 12-04-2007             |
|                                                 |    |                        | PT                                      | 1775298 E     | 12-06-2013             |
|                                                 |    |                        | RU                                      | 2376309 C2    | 20-12-2009             |
|                                                 |    |                        | US                                      | 2009131413 A1 | 21-05-2009             |
|                                                 |    |                        | US                                      | 2011166343 A1 | 07-07-2011             |
|                                                 |    |                        | WO                                      | 2006004040 A1 | 12-01-2006             |
| -----                                           |    |                        |                                         |               |                        |
| US 2010113486                                   | A1 | 06-05-2010             | AU                                      | 2010245250 A1 | 22-12-2011             |
|                                                 |    |                        | CA                                      | 2760786 A1    | 11-11-2010             |
|                                                 |    |                        | CN                                      | 102427812 A   | 25-04-2012             |
|                                                 |    |                        | EP                                      | 2427193 A1    | 14-03-2012             |
|                                                 |    |                        | JP                                      | 2012526111 A  | 25-10-2012             |
|                                                 |    |                        | KR                                      | 20120034634 A | 12-04-2012             |
|                                                 |    |                        | US                                      | 2010113486 A1 | 06-05-2010             |
|                                                 |    |                        | WO                                      | 2010129036 A1 | 11-11-2010             |
| -----                                           |    |                        |                                         |               |                        |