



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 606**

51 Int. Cl.:
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06726018 .2**
96 Fecha de presentación : **03.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1858898**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **Hidrazinocarbonil-tieno[2,3-c]pirazoles, procedimiento de preparación, composiciones que los contienen y utilización.**

30 Prioridad: **04.03.2005 FR 05 02199**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.02.2010

73 Titular/es: **Aventis Pharma S.A.**
20, avenue Raymond Aron
92160 Antony, FR

72 Inventor/es: **Barberis, Claude;**
Carry, Jean-Christophe;
Doerflinger, Gilles;
Barbalat-Damour, Dominique;
Clerc, François-Frédéric y
Minoux, Hervé

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 332 606 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Hidrazinocarbonil-tieno[2,3-c]pirazoles, procedimiento de preparación, composiciones que los contienen y utilización.

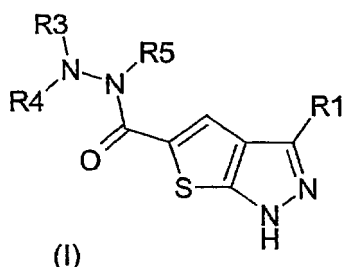
La presente invención se refiere principalmente a hidrazinocarbonil-tieno[2,3-c]pirazoles sustituidos, a su procedimiento de preparación, a las composiciones que los contienen, y a su utilización como medicamento.

Más particularmente, y según un primer aspecto, la invención se refiere a hidrazinocarbonil-tieno[2,3-c]pirazoles sustituidos, útiles como agentes anticancerosos.

Los 1H-tieno[2,3-c]pirazoles son conocidos por WO 04/013146 y WO 03/101968. Estos productos se presentan como inhibidores de numerosas proteínas quinasas. Sin embargo, la administración de dichos productos a pacientes puede inducir efectos secundarios importantes, debido a su amplio espectro de acción. Así, se investiga la obtención de inhibidores específicos de una selección de proteínas, principalmente quinasas.

Contra toda previsión, se ha encontrado que es posible obtener inhibidores de la quinasa Aurora 2 (Aurora A) y de algunas otras quinasas útiles en oncología, mediante hidrazinocarbonil-1H-tieno[2,3-c]pirazoles sustituidos.

Estos productos responden a la fórmula general (I) siguiente:



en la que:

(i) R1 se selecciona independientemente del grupo constituido por -NHCO(R2), -NHCONH(R2), -NHCOO(R2), en el que R2 se selecciona independientemente del grupo constituido por -H, -alquilo(C₁-C₂₄), -cicloalquilo(C₃-C₉), -cicloalquileno(C₃-C₉), heterocicloalquilo, heterocicloalquileno, arilo, heteroarilo, -alquil(C₁-C₆)-arilo, -alquil(C₁-C₆)-heteroarilo, -aril-alquilo(C₁-C₆), -heteroaril-alquilo(C₁-C₆), sustituidos opcionalmente;

(ii) Cada uno de R3, R4, y R5 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, -alquilo(C₁-C₆), -alquil(C₁-C₆)-arilo, -alquil(C₁-C₆)-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, sustituidos opcionalmente, o bien [(R3 y R4) o (R3 y R5)] se unen entre sí para formar un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado, que comprende de 2 a 10 eslabones carbonados y de 1 a 5 heteroátomos elegidos entre N, O, y S, sustituido opcionalmente, o para formar un grupo N=CH-arilo, estando dicho arilo sustituido opcionalmente.

En el marco de la invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende por:

- halógeno: flúor, cloro, bromo o yodo.

- alquilo: un sustituyente alifático saturado lineal o ramificado, que comprende de 1 a 12 átomos de carbono. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etil-butilo, 2-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, etc;

- alquileno: un sustituyente alquilo tal como se ha definido anteriormente, que es divalente. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos metileno (-CH₂-) o dimetileno (-CH₂-CH₂-), etileno, 1-metiletileno, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-dimetil-prop-1-enilo, E-1,2-dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo, undec-1-enilo y undec-10-enilo, etc;

- arilo: un sustituyente aromático mono o policíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos fenilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, antracen-9-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-ilo, etc;

- Cicloalquilo: un sustituyente alquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende de 3 a 12 átomos de carbono y que es cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los sustituyentes ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopenti-

ES 2 332 606 T3

lo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo; biciclo[2.2.1]heptilo, ciclooctilo, biciclo [2.2.2]octilo, adamantilo, perhidronaftilo, etc;

- heteroátomo: un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre;

5

- Heteroarilo: un sustituyente aromático mono o policíclico que comprende de 5-12 eslabones y que comprende de 1 a 4 heteroátomos tales como se han definido anteriormente. A título de ejemplos, se pueden citar los sustituyentes pirrol-1-ilo, pirrol2-ilo, pirrol3-ilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, indolilo, benzo [b]furilo, benzo[b]tienilo, indazolilo, bencimidazolilo, azaindolilo, quinoleilo, isoquinoleilo, carbazolilo, acridilo, etc;

10

- heterociclilo: un sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que comprende de 5 a 13 eslabones y que comprende de 1 a 4 heteroátomos tales como se han definido anteriormente. Preferentemente, el sustituyente hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado será monocíclico y comprenderá 4 ó 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos. A título de ejemplos, se pueden citar los sustituyentes piperidinilo, azetidino, piperazinilo, morfolinilo, oxazepinilo, pirrolidinilo, diazepinilo, etc;

15

- alcoxi: un sustituyente de fórmula -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente.

20

- sustituido: un sustituyente diferente de H, por ejemplo halógeno, alquilo, arilo; heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilenilo, alquinilo, OH, O-alquilo, O-alquilenilo, O-arilo, O-heteroarilo, SH, S-alquilo, S-arilo, S(O₂)H, S(O₂)-alquilo, S(O₂)-arilo, SO₃H, SO₃-alquilo, SO₃-arilo, CHO, C(O)-alquilo, C(O)-arilo, C(O)OH, C(O)O-alquilo, C(O)O-arilo, OC(O)-alquilo, OC(O)-arilo, C(O)NH₂, C(O)NH-arilo, C(O)NHR₇, C(O)NR₇R₈, -alquilo(C₁-C₃)-arilo, -alquilo(C₁-C₃)-heteroarilo, -alquilo(C₁-C₃)-heterociclilo, -alquilo(C₁-C₃)-cicloalquilo, NR₇R₈, en el que los ciclos están sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes del grupo halógeno, alquilo(C₁-C₃), alcoxi, y en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, -C(O)-alquilo, -C(O)-arilo. Preferentemente en el grupo R₂ el término "sustituido" designa un sustituyente halógeno, alquilo(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilenilo, alquinilo, OH, O-alquilo, O-alquilenilo, NR₇R₈, en el que los ciclos están sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes del grupo halógeno, alquilo(C₁-C₃), alcoxi, y en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo(C₀-C₃), fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilo(C₁-C₃)-N[alquilo(C₀-C₃)]₂. Preferentemente cuando [(R₃ y R₄) o (R₃ y R₅)] se unen entre sí para formar un ciclo o un grupo N=CH-arilo, el término "sustituido" designa uno o varios sustituyentes del grupo halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₆)-alcoxi

25

30

35

- C₀: un enlace covalente o -H.

- Por convención para -alquil(C₁-C₆)-arilo: la conexión al resto de la molécula se realiza a nivel del grupo alquilo. Inversamente para -Aril-alquilo(C₁-C₆), la conexión se realiza a nivel del grupo arilo.

40

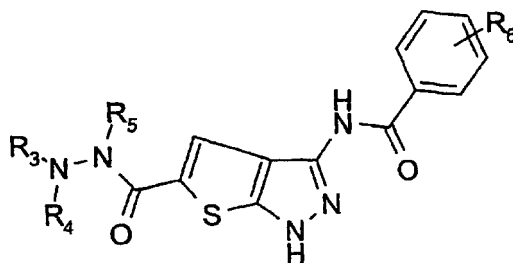
- Por proteínas JNK se entiende las proteínas JNK1, 2 y 3.

Entre los valores preferidos de R₁ se elige NHCO(R₂); en el que R₂ se elige, preferentemente, entre arilo, heteroarilo y aril-alquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente.

45

La invención tiene muy particularmente por objeto los productos de fórmula (I) que responden a la fórmula (I')

50



55

60

(I')

65

en la que:

- Cada uno de los grupos R₃, R₄, y R₅ son tales como se han definido anteriormente y,

ES 2 332 606 T3

- R6 se elige entre el grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₃)-NR₇R₈, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₀-C₃)-heterociclo, alquilo(C₀-C₃)-arilo, alquilo(C₀-C₃)-heteroarilo, alquilo(C₀-C₃)-cicloalquilo, en el que los ciclos están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes alquilo(C₁-C₃), halógeno, alcoxi, y en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo constituido por -H, alquilo(C₀-C₃), arilo, alquilo(C₁-C₃)-N-[alquilo(C₀-C₃)]₂.

5

Más particularmente el grupo R6 está en posición 3 ó 4 en el fenilo al que se une.

Más particularmente, R6 según la presente invención es -alquilo(C₀-C₃)-heterociclo, estando dicho heterociclo él mismo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes alquilo(C₁-C₃), halógeno, alcoxi.

10

Más particularmente, R3 se elige ventajosamente entre arilo, heteroarilo, -alquil(C₁-C₆)-arilo o -alquil(C₁-C₆)-heteroarilo, sustituido opcionalmente, preferentemente entre fenilo, piridilo, indolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, y pirrolilo, sustituido opcionalmente.

15

Más particularmente, R4 se elige ventajosamente entre H o alquilo, principalmente -alquilo(C₁-C₆). Muy particularmente R4 es H, metilo, o etilo.

20

Más particularmente, R5 se elige ventajosamente entre H o alquilo, principalmente -alquilo(C₁-C₆).

Más particularmente, R3 y R4 forman con el nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 5 a 6 eslabones que contiene además llegado el caso un átomo de N, O, o S, sustituido opcionalmente, muy particularmente piperidina o pirrolidina, sustituida opcionalmente.

25

Más generalmente, y en el contexto de la invención, un arilo preferido es fenilo, y un heteroarilo preferido se elige entre piridilo, indolilo, bencimidazolilo, pirazolilo, tienilo y pirrolilo, sustituido opcionalmente.

30

Los productos ilustrativos de la invención según su primer aspecto pueden elegirse entre:

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

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

35

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

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

40

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

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

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

45

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

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

50

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

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

55

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

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

60

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

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

65

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

ES 2 332 606 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 4-[(Diisopropilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida; trifluoroacetato,

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

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

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

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

ES 2 332 606 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

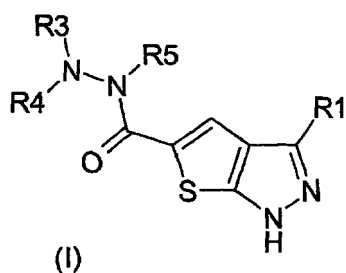
N-[5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzamida,

40 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida.

Los productos según la invención pueden presentarse en forma no quiral, racémica, enriquecida en un estereoisómero o enriquecida en un enantiómero; y opcionalmente están salificados.

45 Según un segundo aspecto, la invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los productos según su primer aspecto.

50 En particular la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (I) siguiente:

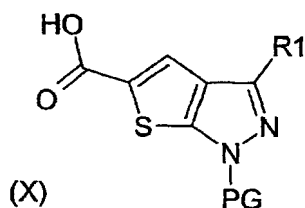


65 en la que R1 es NHCO(R2), y en el que R3, R4 y R5 son tales como se han definido anteriormente, obteniéndose dicho producto de fórmula general (I) por:

ES 2 332 606 T3

(i) acoplamiento entre (i-a) un ácido de fórmula general (X) siguiente:

5



10

15 en la que R1 es tal como se ha definido anteriormente, y en el que PG es un grupo protector de la función NH libre intracíclica del núcleo tieno[2,3-c]pirazol, y

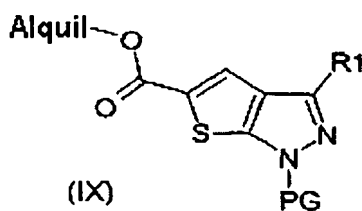
(i-b) una hidrazina (R3)(R4)N-NH(R5) en la que R3, R4 y R5 son tales como se han definido anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento y en presencia de una base tal como una amina terciaria o un carbonato de un metal alcalino; después

20

(ii) escisión de PG.

25 El producto de fórmula general (X) puede obtenerse por saponificación de la función éster del núcleo tioenno de un producto de fórmula general (IX):

30



35

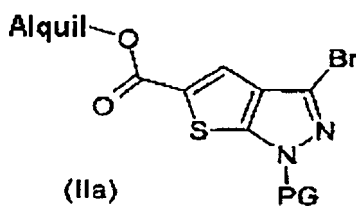
en el que R1 es tal como se ha definido anteriormente.

40

El producto de fórmula general (IX) puede obtenerse por acoplamiento entre:

(i) un producto de fórmula general (IIa) siguiente:

45



50

55

en la que Alquilo es tal como se ha definido anteriormente, y en la que PG es un grupo protector de la función NH libre intracíclica del núcleo tieno[2,3-c]pirazol, y

60

(ii) un producto de fórmula general (R2)CONH₂, en presencia:

- de un catalizador tal como yoduro de cobre (I),
- de una amina tal como *trans*-1,2-diaminociclohexano, *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano o, preferentemente N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, y
- de una base tal como fosfato tripotásico o carbonato de cesio.

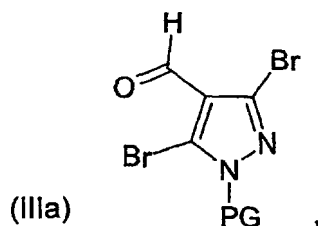
65

ES 2 332 606 T3

El producto de fórmula general (IIa) puede obtenerse por reacción entre un mercaptoacetato de alquilo Alquil-OCO-CH₂-SH, en presencia de una base tal como carbonato de sodio y un compuesto (IIIa):

5

10



en el que PG es tal como se ha definido anteriormente:

15

El producto de fórmula general (IIIa) puede obtenerse por (i) formilación de 3,4,5-tribromo-pirazol para la obtención de 3,5-dibromo-4-formil-pirazol (III), y (ii) protección de la función amino intracíclica de (III) por la introducción del grupo protector PG.

20

El grupo protector PG puede introducirse por:

(i) reacción con etilvinil éter en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, para la obtención de un grupo PG = 1-etoxi-etilo, en un disolvente inerte tal como tolueno, o;

25

(ii) reacción con di-*tert*-butildicarbonato en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, o N,N-dimetilamino-piridina, para la obtención de un grupo PG = *tert*-butiloxicarbonilo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

30

Según un tercer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un producto según su primer aspecto, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según un cuarto aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de un producto según su primer aspecto, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular el cáncer.

35

Según una variante del cuarto aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de un producto según su primer aspecto, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico elegido entre psoriasis, glaucoma, leucemias, enfermedades asociadas con el sistema nervioso central, inflamaciones, y enfermedades asociadas con una desregulación de las proteínas JNK.

40

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (II), según el esquema de síntesis general siguiente:

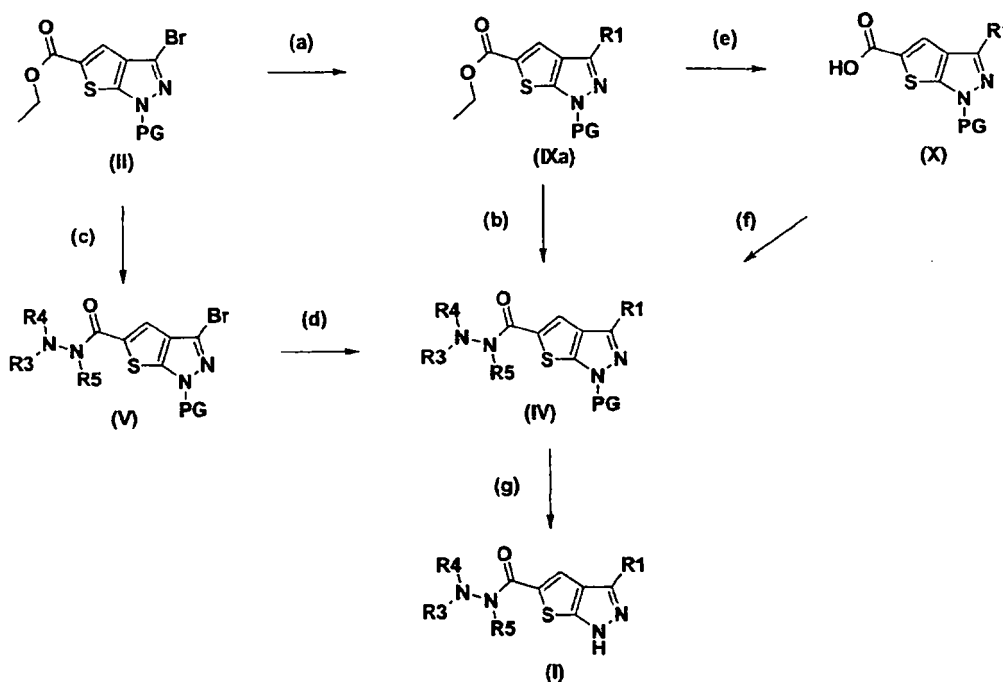
45

50

55

60

65



Las reacciones (a) y (d) pueden efectuarse cuando R1 representa NHCO(R2) en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente en presencia de una amida del tipo (R2)CONH₂, de yoduro de cobre (I), de una amina tal como *trans*-1,2-diaminociclohexano, *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano o, - y éste es uno de los aspectos de la invención -, N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, y de una base tal como fosfato tripotásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como dioxano a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, según los métodos generales descritos por S. L. BUCHWALD *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421; J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727.

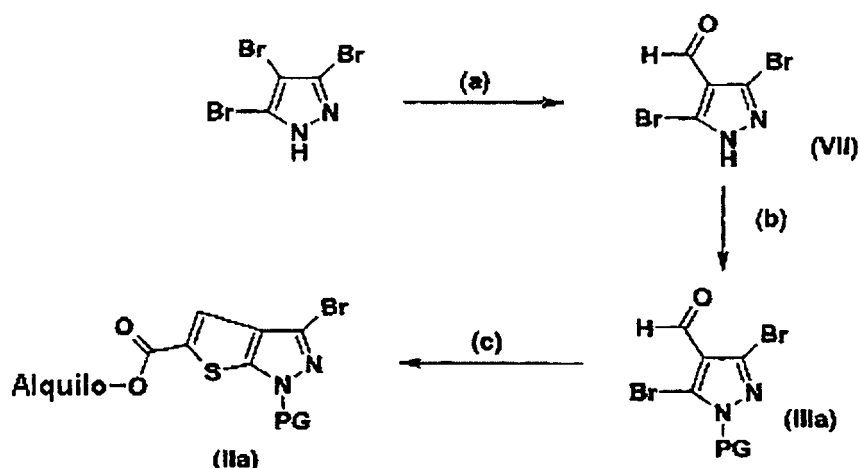
Las reacciones (b) y (c) pueden efectuarse en presencia de un derivado del tipo (R3)(R4)NN(R5)H en el que R3, R4, R5 tienen el mismo significado que anteriormente y de trimetilaluminio en un disolvente tal como tolueno o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción (e) se efectúa generalmente según los métodos habituales que no afectan al resto de la molécula, principalmente por aplicaciones de los métodos descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2ª ed.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), o por Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973) o por Bradford P. Mundy y Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1988). La reacción (e) puede efectuarse por ejemplo en medio básico, en presencia de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, en un disolvente inerte tal como una mezcla de tetrahidrofurano, agua y de un alcohol (etanol o metanol preferentemente) o bien de un alcohol sólo (etanol o metanol preferentemente), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción.

La reacción (f) se efectúa preferentemente en presencia de un derivado del tipo R3R4NNR5H en el que R3, R4, R5 tienen el mismo significado que anteriormente y de un agente de activación del tipo tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) por ejemplo, en presencia de una base (trietilamina o diisopropililamina por ejemplo) en un disolvente inerte (acetonitrilo o dimetilformamida por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio, o según los métodos muy conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY *et al.*, Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verlag, Nueva York, NY, 1984, 9-58) o de la formación de una amida. Alternativamente, la reacción (f) puede efectuarse generalmente según los métodos habituales que no afectan al resto de la molécula, principalmente por aplicaciones de los métodos descritos por Bradford P. Mundy y Michael G. Ellerd, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1988). Por ejemplo la reacción (f) puede efectuarse bajo atmósfera inerte (por ejemplo bajo nitrógeno o bajo argón) en presencia de cloruro de oxalilo, en un disolvente inerte tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a una temperatura cercana a 20°C o bien en presencia de cloruro de sulfinilo, en un disolvente inerte tal como cloroformo, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción, seguido de una reacción en presencia de un derivado del tipo R3R4NNR5H en el que R3, R4, R5 tienen el mismo significado que anteriormente y de una base tal como trietilamina o piridina, en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción de desprotección (g) puede efectuarse (cuando PG representa un grupo 1-etoxi-etilo) en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o también según los métodos muy conocidos de desprotección de la función amino (T. W. GREENE *et al.* en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience.

Los compuestos de fórmula general (IIa) pueden prepararse a partir de 3,4,5-tribromo-pirazol, según el esquema de síntesis general siguiente:

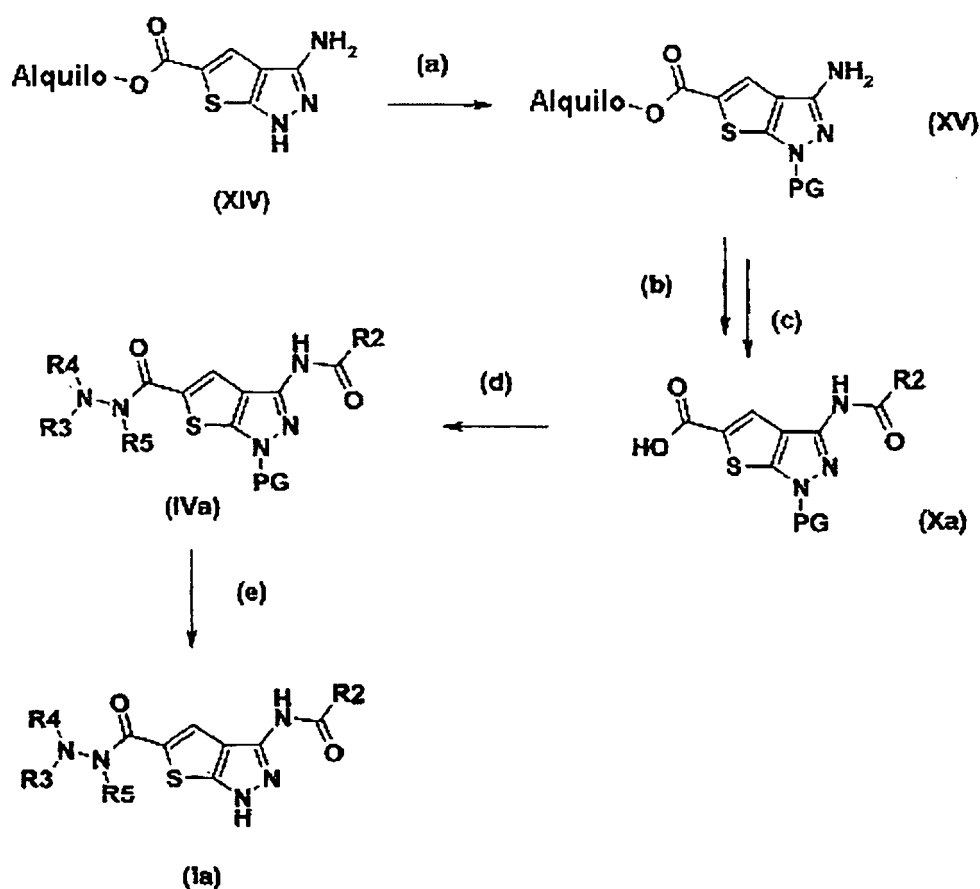


La reacción (a) puede efectuarse en presencia de un organolitio tal como n-butil-litio, en presencia de dimetilformamida, en un disolvente inerte tal como éter dietílico o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente.

La reacción de protección (b) puede efectuarse en presencia de etilvinil éter, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como tolueno a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción o según los métodos muy conocidos de protección de la función amino (T. W. GREENE *et al.* en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience).

La reacción (c) puede efectuarse en presencia de mercaptoacetato de etilo, en presencia de una base tal como carbonato de sodio, en un disolvente inerte tal como un alcohol (etanol preferentemente) a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Alternativamente, cuando R1 representa NHCO(R2) en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (XIV), según el esquema de síntesis general siguiente:



La reacción de protección (a) puede efectuarse (cuando PG representa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo) mediante di-*tert*-butildicarbonato en presencia de una base tal como trietilamina o piridina y opcionalmente en presencia de N,N-dimetilamino-piridina, en un disolvente inerte (diclorometano por ejemplo) a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o bien (cuando PG representa un grupo 1-etoxi-etilo) en presencia de etilvinil éter, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como tolueno a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o según los métodos muy conocidos de protección de la función amino (T. W. GREENE *et al.* en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience).

La reacción (b) puede efectuarse:

- mediante un cloruro de ácido (R2)C(O)Cl en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente en presencia de una base como trietilamina, piridina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio o de sodio, en un disolvente inerte (dimetilformamida, tetrahidrofurano por ejemplo) o en la misma base orgánica a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción (G. DAIDONE *et al.*, *Heterocycles*, 1996, 43(11), 2385).

ES 2 332 606 T3

- mediante un anhídrido ((R2)CO)₂O en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente en un disolvente inerte (dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano por ejemplo) o en el mismo anhídrido a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción (F. ALBERICIO, Synth. Commun., 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, Tetrahedron, 1995, 51 (47), 12837).

5

- mediante un ácido (R2)C(O)OH en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente en presencia de un agente de activación tal como hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en presencia de una base (piridina, diisopropiletilamina o trietilamina por ejemplo) en un disolvente inerte (dimetilformamida por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o según los métodos muy conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY *et al.*, Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verleg, Nueva York, NY, 1984, 9-58) o de la formación de una amida.

10

La reacción (c) se efectúa generalmente según los métodos habituales que no afectan al resto de la molécula, principalmente por aplicaciones de los métodos descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2ª ed.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), o por Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973) o por Bradford P. Mundy y Michael G. Eller, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1988). La reacción (c) puede efectuarse por ejemplo en medio básico, en presencia de hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, en un disolvente inerte tal como una mezcla de tetrahidrofurano, agua y de un alcohol (etanol o metanol preferentemente) o bien de un alcohol sólo (etanol o metanol preferentemente), a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción.

15

20

La reacción (d) se efectúa preferentemente en presencia de un derivado del tipo R3R4NNR5H en el que R3, R4, R5 tienen el mismo significado que anteriormente y de un agente de activación del tipo tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) por ejemplo, en presencia de una base (trietilamina o diisopropiletilamina por ejemplo) en un disolvente inerte (acetónitrilo o dimetilformamida por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio, o según los métodos muy conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY *et al.*, Principles of Peptide Synthesis, Spinger-Verlag, Nueva York, NY, 1984, 9-58) o de la formación de una amida. Alternativamente, la reacción (d) puede efectuarse generalmente según los métodos habituales que no afectan al resto de la molécula, principalmente por aplicaciones de los métodos descritos por Bradford P. Mundy y Michael G. Eller, Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1988). Por ejemplo la reacción (d) puede efectuarse bajo atmósfera inerte (por ejemplo bajo nitrógeno o bajo argón) en presencia de cloruro de oxalilo, en un disolvente inerte tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a una temperatura cercana a 20°C o bien en presencia de cloruro de sulfinilo, en un disolvente inerte tal como cloroformo, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, preferentemente a la temperatura de reflujo del medio de reacción, seguido de una reacción en presencia de un derivado del tipo R3R4NNR5H en el que R3, R4, R5 tienen el mismo significado que anteriormente y de una base tal como trietilamina o piridina, en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

25

30

35

40

La reacción de desprotección (e) puede efectuarse (cuando PG representa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo) en presencia de yodotrimetilsilano, o en medio ácido (ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como diclorometano o dioxano por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o en medio básico (carbonato de potasio en un disolvente tal como un alcohol (metanol preferentemente) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción y opcionalmente bajo irradiación de microondas) o en medio neutro en un disolvente tal como un alcohol (metanol preferentemente) bajo irradiación de microondas; o bien (cuando PG representa un grupo 1-etoxi-etilo) en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o también según los métodos muy conocidos de desprotección de la función amino (T. W. GREENE *et al.* en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience).

45

50

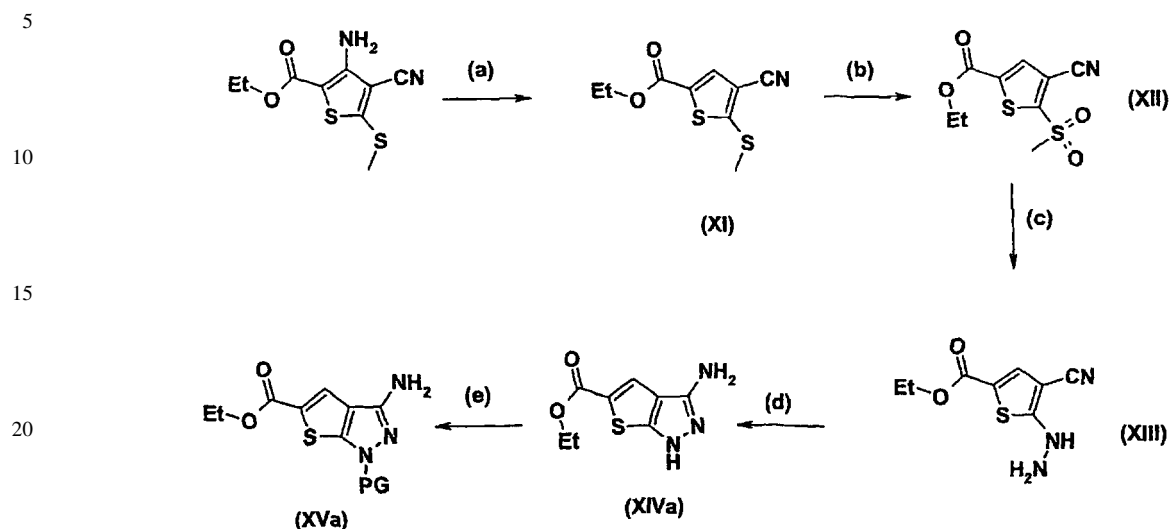
55

60

65

ES 2 332 606 T3

Los compuestos de fórmula general (XVa) pueden prepararse a partir de 3-amino-4-ciano-5-metilsulfaniltiofen-2-carboxilato de etilo, según el esquema de síntesis general siguiente:



La reacción (a) puede efectuarse en presencia de nitrito de isopentilo y de Cu(II), en un disolvente inerte tal como dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción de oxidación (b) puede efectuarse en presencia de ácido 3-cloro-peroxibenzoico, en un disolvente inerte tal como diclorometano a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura ambiente.

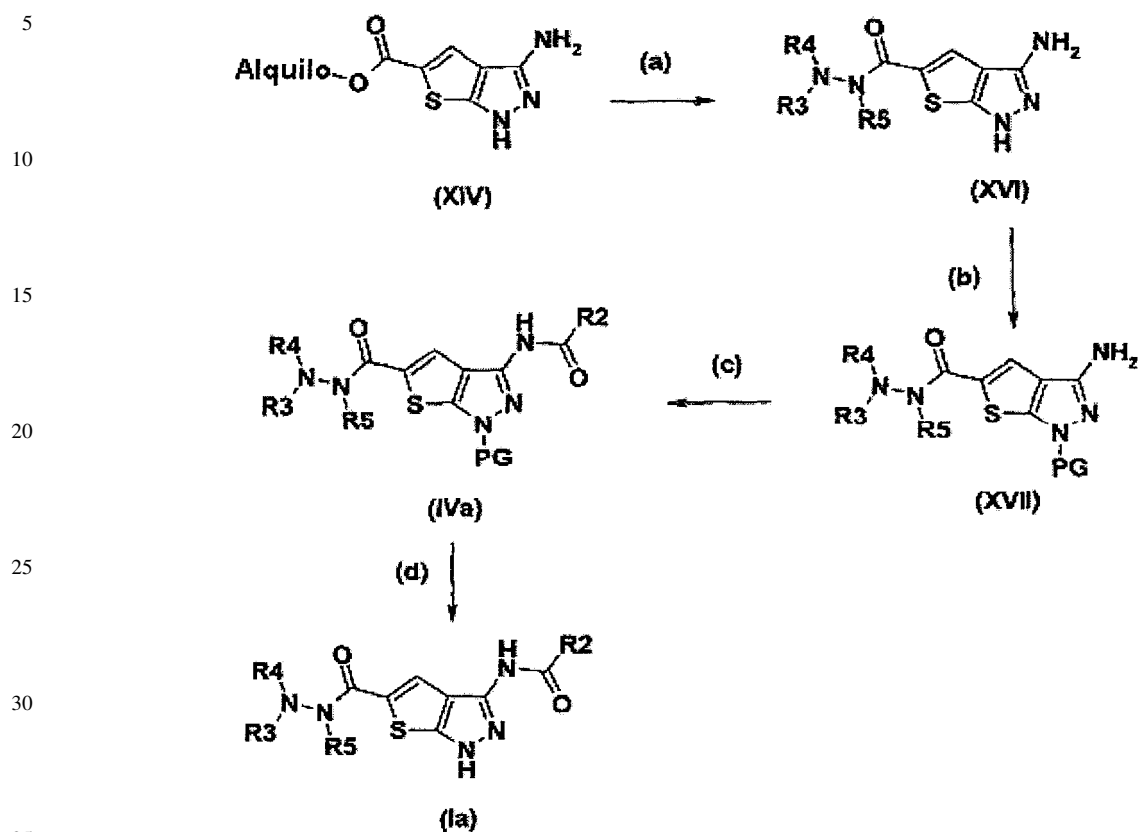
La reacción (c) puede efectuarse en presencia de hidrazina, en un disolvente inerte tal como un alcohol (etanol preferentemente) a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción de ciclación (d) puede efectuarse en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico concentrado, en un disolvente inerte tal como un alcohol (etanol preferentemente) a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción de protección (e) puede efectuarse (cuando PG representa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo) mediante di-*tert*-butildicarbonato en presencia de una base tal como trietilamina o piridina y opcionalmente en presencia de N,N-dimetilamino-piridina, en un disolvente inerte (diclorometano por ejemplo) a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o bien (cuando PG representa un grupo 1-etoxi-etilo) en presencia de etilvinil éter, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como tolueno a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o según los métodos muy conocidos de protección de la función amino (T. W. GREENE *et al.* en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience).

La síntesis de 3-amino-4-ciano-5-metilsulfanil-tiofen-2-carboxilato de etilo está descrita en Synthesis 2003, 735.

Alternativamente, cuando R1 representa NHCO(R2) en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (XIV), según el esquema de síntesis general siguiente:



La reacción (a) puede efectuarse en presencia de un derivado del tipo $(R_3)(R_4)NN(R_5)H$ en el que R3, R4, R5 tienen el mismo significado que anteriormente y de trimetilaluminio en un disolvente tal como tolueno o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción de protección (b) puede efectuarse (cuando PG representa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo) mediante *di-tert*-butildicarbonato en presencia de una base tal como trietilamina o piridina y opcionalmente en presencia de *N,N*-dimetilamino-piridina, en un disolvente inerte (diclorometano por ejemplo) a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o bien (cuando PG representa un grupo 1-etoxi-etilo) en presencia de etilvinil éter, en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como tolueno a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o según los métodos muy conocidos de protección de la función amino (T. W. GREENE *et al.* en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience).

La reacción (c) puede efectuarse:

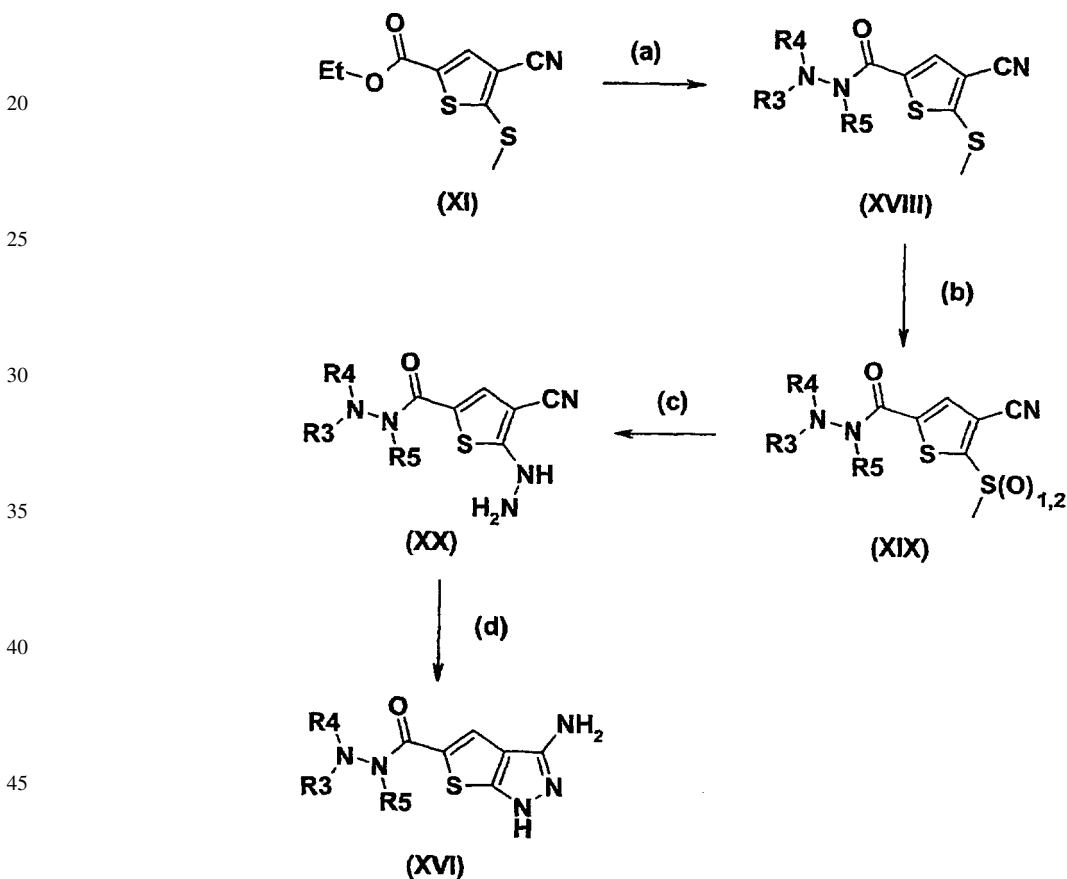
- mediante un cloruro de ácido $(R_2)C(O)Cl$ en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente en presencia de una base como trietilamina, piridina, diisopropiltilamina, carbonato de potasio o de sodio, en un disolvente inerte (dimetilformamida, tetrahidrofurano por ejemplo) o en la misma base orgánica a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción (G. DAIDONE *et al.*, *Heterocycles*, 1996, 43(11), 2385).

- mediante un anhídrido $(R_2)CO_2$ en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente en un disolvente inerte (dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano por ejemplo) o en el mismo anhídrido a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción (F. ALBERICIO, *Synth. Commun.*, 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, *Tetrahedron*, 1995, 51 (47), 12837).

- mediante un ácido $(R_2)C(O)OH$ en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente en presencia de un agente de activación tal como hexafluorofosfato de *O*-(7-aza-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) en presencia de una base (piridina, diisopropiltilamina o trietilamina por ejemplo) en un disolvente inerte (dimetilformamida por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o según los métodos muy conocidos de acoplamiento de la química peptídica (M. BODANSZKY *et al.*, *Principles of Peptide Synthesis*, Spinger-Verleg, Nueva York, NY, 1984, 9-58) o de la formación de una amida.

La reacción de desprotección (d) puede efectuarse (cuando PG representa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo) en presencia de yodotrimetilsilano, o en medio ácido (ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como diclorometano o dioxano por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o en medio básico (carbonato de potasio en un disolvente tal como un alcohol (metanol preferentemente) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción y opcionalmente bajo irradiación de microondas) o en medio neutro en un disolvente tal como un alcohol (metanol preferentemente) bajo irradiación de microondas; o bien (cuando PG representa un grupo 1-etoxi-etilo) en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o también según los métodos muy conocidos de desprotección de la función amino (T. W. GREENE *et al.* en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience.

Alternativamente, cuando R1 representa NHCO(R2) en el que R2 tiene el mismo significado que anteriormente, los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (XI), según el esquema de síntesis general siguiente:



La reacción (a) puede efectuarse en presencia de un derivado del tipo (R3)(R4)NN(R5)H en el que R3, R4, R5 tienen el mismo significado que anteriormente y de trimetilaluminio en un disolvente tal como tolueno o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción de oxidación (b) puede efectuarse en presencia de oxona[®] (peroximonosulfato de potasio) o de ácido 3-cloro-peroxibenzoico, en un disolvente inerte tal como una mezcla de tetrahidrofurano o de dimetilformamida y agua en el primer caso o diclorometano en el segundo caso, a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura ambiente.

La reacción (c) puede efectuarse en presencia de hidrazina, en un disolvente inerte tal como un alcohol (etanol preferentemente) a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

La reacción de ciclación (d) puede efectuarse en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico concentrado o ácido sulfúrico concentrado, en un disolvente inerte tal como un alcohol (etanol preferentemente) a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula (Ib) en los que R1 representa NHCO(R2) en el que R2 representa un grupo fenilo sustituido con un grupo del tipo -CH2NR6R7, seleccionándose independientemente R6 y R7 del grupo constituido

por -H, alquilo(C1-C6), arilo, heteroarilo, -alquil(C1-C6)-arilo, -alquil(C1-C6)-heteroarilo, sustituidos opcionalmente, o bien estando (R6 y R7) unidos entre sí para formar un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado, que comprende de 2 a 10 eslabones y de 1 a 5 heteroátomos elegidos entre N, O, y S, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (IVb), según el esquema de síntesis general siguiente:

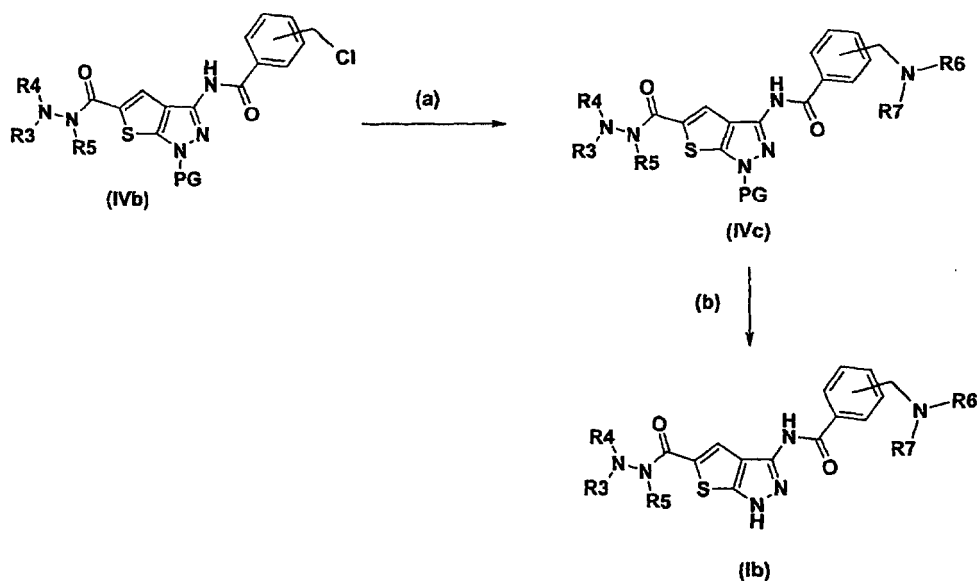
5

10

15

20

25



30

La reacción (a) puede efectuarse en presencia de una amina del tipo HNR6R7, en presencia de una sal tal como yoduro de tetrabutilamonio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

35

40

La reacción de desprotección (b) puede efectuarse (cuando PG representa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo) en presencia de yodotrimetilsilano, o en medio ácido (ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como diclorometano o dioxano por ejemplo) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o en medio básico (carbonato de potasio en un disolvente tal como un alcohol (metanol preferentemente) a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción y opcionalmente bajo irradiación de microondas) o en medio neutro en un disolvente tal como un alcohol (metanol preferentemente) bajo irradiación de microondas; o bien (cuando PG representa un grupo 1-etoxi-etilo) en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, o también según los métodos muy conocidos de desprotección de la función amino (T. W. GREENE *et al.* en *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience).

45

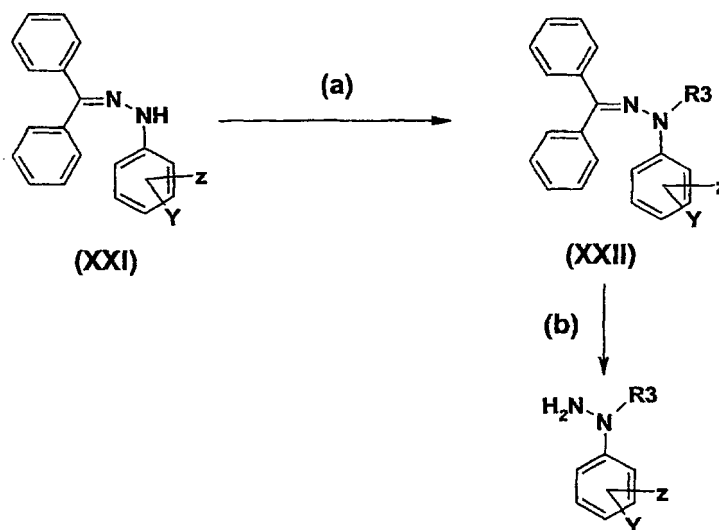
Los derivados del tipo (R3)(R4)NN(R5)H en los que R3 representa un grupo Arilo y más particularmente un grupo fenilo sustituido, R4 representa un grupo alquilo, R5 representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (XXI), según el esquema de síntesis general siguiente:

50

55

60

65

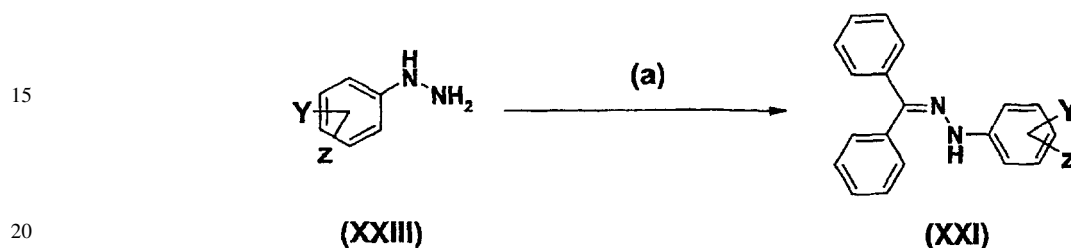


ES 2 332 606 T3

La reacción (a) puede efectuarse en presencia de una base tal como un órganolito, en presencia de un halogenuro de alquilo, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre -80°C y 25°C.

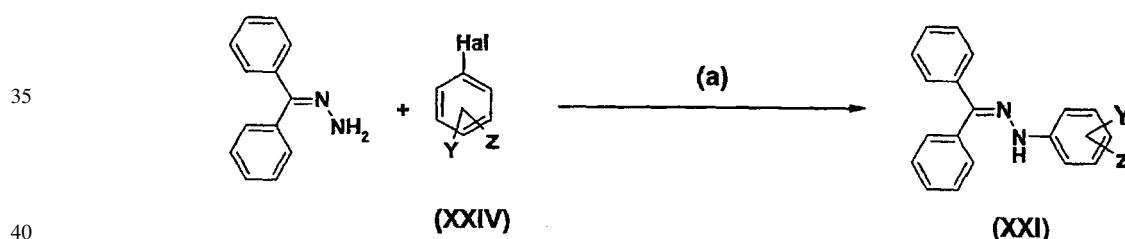
La reacción de escisión (b) puede efectuarse en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de fórmula general (XXI) en los que Y y Z representan independientemente y más particularmente un átomo de hidrógeno, o un grupo halógeno o alquilo, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (XXIII), según el esquema de síntesis general siguiente:



La reacción (a) puede efectuarse en presencia de benzofenona, en presencia de un ácido mineral tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, en un disolvente inerte tal como un alcohol, etanol preferentemente, a una temperatura comprendida entre 25°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (XXI) en los que Y y Z representan independientemente y más particularmente un átomo de hidrógeno, o un grupo halógeno o alquilo, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula general (XXIV), según el esquema de síntesis general siguiente:



La reacción (a) puede efectuarse en presencia de bencidriliden-hidrazina, de un compuesto de fórmula general (XXIV) en el que Y y Z representan independientemente y más particularmente un átomo de hidrógeno, o un grupo halógeno o alquilo y en el que Hal representa más particularmente un átomo de bromo o de cloro, de un derivado de paladio (II) tal como diacetato de paladio (II), de un ligando fosfino, de una base tal como sosa, en un disolvente inerte tal como un alcohol (alcohol *terc*-amílico preferentemente) a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción, según los métodos generales descritos por J.-M. CAMPAGNE *et al.*, Tetrahedron, 2002, 58, 2041.

El experto en la técnica entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino y carboxilo con el fin de evitar reacciones secundarias. Estos grupos son los que se pueden eliminar sin afectar al resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores de la función amino, se pueden citar 1-etoxi-etilo que puede eliminarse en presencia de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico (en un disolvente tal como tetrahidrofurano o agua por ejemplo), carbamato de *terc*-butilo que puede eliminarse mediante yodotrimetilsilano o en medio ácido (ácido trifluoroacético, o ácido clorhídrico en un disolvente tal como diclorometano o dioxano por ejemplo), carbamato de bencilo que puede eliminarse en presencia de hidrógeno o en presencia de una mezcla de un tiol (bencenotiol por ejemplo) y de un ácido de Lewis (eterato de trifluoruro de boro por ejemplo), acetilo que puede eliminarse en medio ácido (ácido clorhídrico por ejemplo), benzoilo que puede eliminarse en medio ácido (ácido clorhídrico por ejemplo), 2-trimetilsilanil-etoximetilo que puede eliminarse en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio o en medio ácido por ejemplo (ácido clorhídrico por ejemplo). Como grupos protectores de la función carboxilo, se pueden citar los ésteres (metoximetiléster, benciléster, metiléster por ejemplo) que pueden eliminarse por los métodos descritos por T. W. GREENE *et al.* en Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, 1999, Wiley-Interscience.

Los compuestos de fórmula (I) se aíslan y pueden purificarse por los métodos conocidos habituales, por ejemplo por cristalización, cromatografía o extracción.

ES 2 332 606 T3

Los enantiómeros, diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un resto básico pueden transformarse opcionalmente en sales de adición con una sal mineral u orgánica por acción de dicho ácido en un disolvente orgánico tal como un alcohol, una cetona, un éter o un disolvente clorado.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un resto ácido pueden transformarse opcionalmente en sales metálicas o en sales de adición con bases nitrogenadas según métodos conocidos *per se*. Estas sales pueden obtenerse por acción de una base metálica (por ejemplo, alcalina o alcalinotérrea), amoniaco, una amina o una sal de amina sobre un compuesto de fórmula (I), en un disolvente. La sal formada se separa por los métodos habituales.

Estas sales forman parte igualmente de la invención.

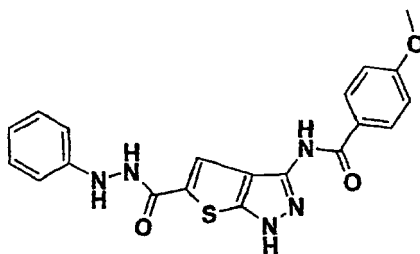
Cuando un producto según la invención presenta al menos una función básica libre, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables por reacción de dicho producto y un ácido mineral u orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen los cloruros, nitratos, sulfatos, hidrógenosulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, acetatos, propionatos, acrilatos, 4-hidroxibutiratos, caprilatos, caproatos, decanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, pimelatos, maleatos, fumaratos, citratos, tartratos, lactatos, fenilacetatos, mandelatos, sebacatos, suberatos, benzoatos, ftalatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, xilenosulfonatos, salicilatos, cinamatos, glutamatos, aspartatos, glucuronatos, galacturonatos.

Cuando un producto según la invención presenta al menos una función ácido libre, se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables por reacción de dicho producto y una base mineral u orgánica. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como Li, Na, K, Mg, Ca, compuestos aminados básicos tales como amoniaco, arginina, lisina, histidina, piperidina, morfolina, piperacina, trietilamina.

La invención se describe igualmente por los ejemplos siguientes, que se proporcionan para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

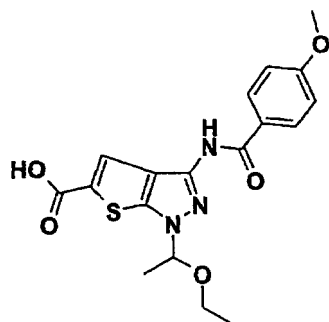
Preparación de 5-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida



En un matraz de 20 mL bajo argón se introducen sucesivamente ácido 1-(1-etoxi-etil)-3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (0,3 g, 0,77 mmoles), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (0,247 g, 0,77 mmoles, 1 eq), dimetilformamida (3,85 mL) y fenilhidrazina (0,151 mL, 1,54 mmoles, 2 eq). A la mezcla de reacción se añade trietilamina (0,322 mL, 2,31 mmoles, 3 eq). La mezcla se agita a una temperatura cercana a 60°C durante 15 horas. El disolvente se evapora en vacío y el aceite residual se diluye con 15 mL de acetato de etilo y 10 mL de agua. La fase acuosa se aísla y se acidifica a pH 4-5 antes de extraerla con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla 1: 1 acetato de etilo/heptano. El producto obtenido en forma de aceite (0,310 g, 84%, Rf = 0,47 (1:9 MeOH/diclorometano)) se pone sin más purificación en 5 mL de tetrahidrofurano y 2,5 mL de ácido clorhídrico 2,5 N. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura cercana a 50°C durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se añaden 15 mL de agua. Se forma un precipitado. El tetrahidrofurano se evapora y la fase acuosa se neutraliza con NaOH 5N. El precipitado formado se filtra y se lava con agua. El sólido beige se seca en una estufa a una temperatura cercana a 60°C en vacío. El sólido seco se disuelve en acetona y se precipita con heptano. La 5-(N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida así obtenida (86 mg, 33%) posee una pureza del 95%. Rdt global = 28%. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 6,72 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1 H); 6,76 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,05 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,15 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,85 (s ancho, 1 H); 8,09 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,19 (s ancho, 1 H); 10,45 (m ancho, 1 H); 11,0 (m ancho, 1 H); 12,9 (m ancho, 1 H). LC/MS: m = 407, ES m/z = 408 MH⁺

ES 2 332 606 T3

Ácido 1-(1-Etoxi-etil)-3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico



5

10

15

20

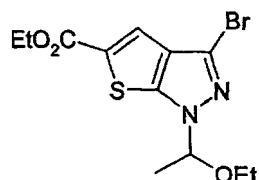
25

30

35

En un matraz de 500 mL bajo argón se introducen 3-bromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo (10 g, 28 mmoles), 4-metoxi-benzamida (7,39 g, 48 mmoles, 1,7 eq), yoduro de cobre (I) (0,548 g, 2,88 mmoles, 0,1 eq), fosfato tripotásico (18,34 g, 86 mmoles, 3 eq) previamente pulverizado, y 180 mL de dioxano anhidro previamente desgasado con argón. A esta suspensión se añaden con jeringa 0,306 mL (2,88 mmoles, 0,1 eq) de N,N-dimetiletildiamina. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura cercana a 110°C durante un periodo de 24 horas. El dioxano se evapora en vacío y el resto se diluye con acetato de etilo (300 mL) y 150 mL de agua. La fase orgánica se lava 1 vez con 100 mL de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo/heptano (1: 1). El aceite amarillo claro obtenido después de la purificación corresponde a 1-(1-etoxi-etil)-3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo (7,41 g, 64%). Las fases acuosas juntas se acidifican con ácido clorhídrico 5N hasta un pH=5-6. Aparece un precipitado que se extrae con (2 x 100 mL) de acetato de etilo. La fase orgánica se seca a su vez sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El sólido blanco obtenido después de la evaporación se tritura en una mezcla heptano/éter dietílico (1:1). Después de filtrar, se obtiene ácido 1-(1-etoxi-etil)-3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico en forma de un sólido blanco (1,27 g, 11%). El 1-(1-etoxi-etil)-3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo se somete a una saponificación utilizando 50 mL de tetrahidrofurano y 20 mL de hidróxido de sodio 5N a una temperatura cercana a 50°C durante 5 horas. El tetrahidrofurano se evapora, la fase acuosa se diluye con 150 mL de agua y el pH se ajusta a 3-4 con ácido clorhídrico 5N. El precipitado blanco obtenido se filtra y se lava con agua y se seca en vacío a una temperatura cercana a 60°C. Se obtienen así 7,04 g de ácido 1-(1-etoxi-etil)-3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico al 98% que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

3-Bromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo



40

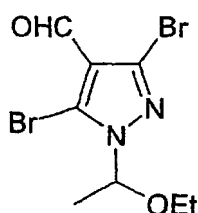
45

50

55

En 50 mL de etanol bajo atmósfera de argón a una temperatura cercana a 20°C, se introducen con agitación 1,19 g (3,81 mmoles) de 3,5-dibromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxaldehído, y se añaden 0,4 g (3,81 mmoles) de carbonato de sodio y 0,42 mL (3,81 mmoles) de 2-mercaptoacetato de etilo. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 2 horas y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). El resto se recoge en 60 mL de agua y 60 mL de diclorometano y se decanta. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa). Se obtienen así 1,17 g de 3-bromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo claro que cristaliza proporcionando cristales crema que funden a 69°C.

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



60

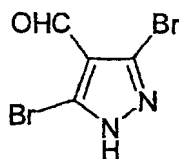
65

ES 2 332 606 T3

En 30 mL de tolueno a una temperatura cercana a 20°C, se introducen con agitación 1 g (3,94 mmoles) de 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxaldehído, 1,5 mL (16 mmoles) de etilvinil éter y 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado 12N. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a una temperatura cercana a 20°C, se vierten 1,5 mL (16 mmoles) de etilvinil éter y la agitación se continúa durante 15 horas a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla de reacción se diluye con 20 mL de tolueno y se lava 2 veces con 30 mL de una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) para proporcionar 1,19 g de 3,5-dibromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxaldehído en forma de un aceite amarillo.

Espectro R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,10 (t, J = 7,5 Hz: 3H); 1,64 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 3,31 (mt: 1H); 3,51 (mt: 1H); 5,88 (q, J = 6,5 Hz: 1H); 9,73 (s: 1H).

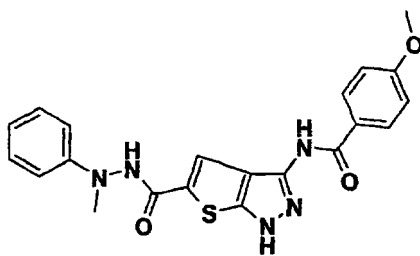
3,5-Dibromo-1H-pirazol-4-carboxaldehído



En 1.500 mL de éter dietílico a una temperatura cercana a 20°C y bajo atmósfera de argón, se introducen con agitación 81,7 g (0,268 moles) de 3,4,5-tribromopirazol. La mezcla se enfría a una temperatura cercana a -78°C, y se vierten gota a gota 335 mL (0,536 moles) de una disolución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano en 3 h 15. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a una temperatura cercana a -75°C, y se vierten gota a gota 100 mL (1,34 moles) de dimetilformamida manteniendo la temperatura inferior a -70°C. Se deja con agitación durante 2 horas a una temperatura cercana a -75°C, y durante 15 horas a una temperatura cercana a 20°C. El medio de reacción se enfría en un baño de hielo-agua y se vierten 1.000 mL de agua. Después de decantar, la fase acuosa se extrae con 500 mL de éter dietílico y 3 veces con 500 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con una disolución de ácido cítrico a pH=3 (se observa la formación de un precipitado) y se extrae 2 veces con 1.000 mL de éter dietílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a sequedad bajo presión reducida (2,7 kPa) y el sólido amarillo obtenido se recoge con 300 mL de agua y se agita durante 2 horas a una temperatura cercana a 20°C. La mezcla se filtra y el sólido se lava 2 veces con 50 mL de agua, se seca en una campana ventilada y se seca bajo presión reducida (2,7 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 51,3 g de 3,5-dibromo-1H-pirazol-4-carboxaldehído en forma de un polvo amarillo que funde a 173°C.

Ejemplo 2

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

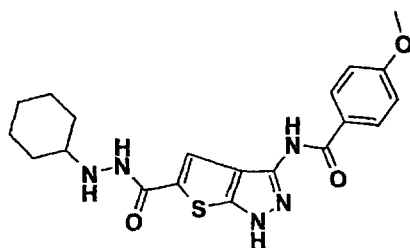


La 5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida se prepara según el ejemplo 1. Rdt = 36%; RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 3,17 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,77 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 6,82 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,07 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 7,22 (t ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,07 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,17 (s ancho, 1 H); 10,75 (m ancho, 1 H); 11,0 (m extendido, 1 H); 12,9 (m extendido, 1 H).LC/MS m = 421, IE m/z = 421 M⁺-, m/z = 300(M - C₈H₇O₂)⁺, m/z = 135C₈H₇O₂⁺

ES 2 332 606 T3

Ejemplo 3

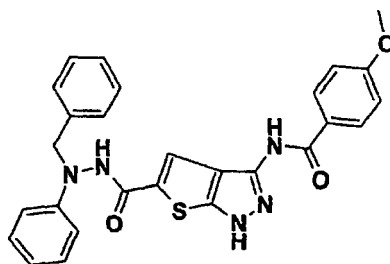
Preparación de *N*-[5-(*N'*-Ciclohexil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida



La *N*-[5-(*N'*-ciclohexil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida se prepara según el ejemplo 1. Rdt = 11%. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,01 a 1,26 (m, 5H); 1,55 (m, 1 H); de 1,63 a 1,90 (m, 4H); 2,73 (m, 1 H); 3,85 (s, 3H); 4,84 (m, 1 H); 7,06 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,02 (s ancho, 1H); 8,07 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 10,05 (s ancho, 1 H); 10,9 (s ancho, 1 H); 12,85 (s ancho, 1H). LC/MS: m = 413; ES m/z = 414 MH⁺

Ejemplo 4

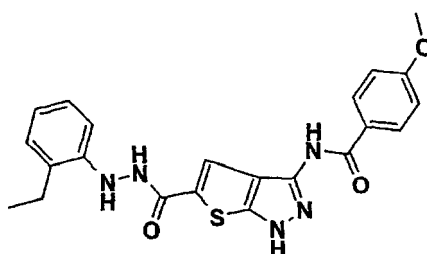
Preparación de *N*-[5-(*N'*-Bencil-*N'*-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida



La *N*-[5-(*N'*-bencil-*N'*-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida se prepara según el ejemplo 1. Rdt = 7%. SM: ES m/z=498 MH⁺. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 4,75 (s ancho, 2H); 6,75 (t ancho, J = 7,5 Hz, 1 H); 6,92 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,07 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,15 a 7,28 (m, 3H); 7,34 (t ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 7,49 (d ancho, J = 7,5 Hz, 2H); 8,07 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,17 (s ancho, 1 H); 10,85 (s ancho, 1 H); 11,05 (m extendido, 1 H); de 12,75 a 13,1 (m muy extendido, 1 H). LC/MS: m = 497; ES m/z = 498 MH⁺

Ejemplo 5

Preparación de *N*-[5-[*N'*-(2-Etil-fenil)-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida

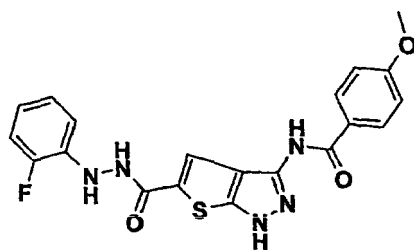


La *N*-[5-[*N'*-(2-etil-fenil)-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida se prepara según el ejemplo 1. Rdt = 60%. SM: ES m/z=436 MH⁺. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H); 2,59 (q, J=7,5 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); de 6,68 a 6,77 (m, 2H); de 6,98 a 7,11 (m, 4H); 7,26 (s ancho, 1H); 8,08 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,19 (s ancho, 1 H); 10,5 (m extendido, 1H); de 10,7 a 11,3 (m muy extendido, 1 H); de 12,5 a 13,2 (m muy extendido, 1 H). LC/MS: m = 435, ES m/z = 436 MH⁺

ES 2 332 606 T3

Ejemplo 6

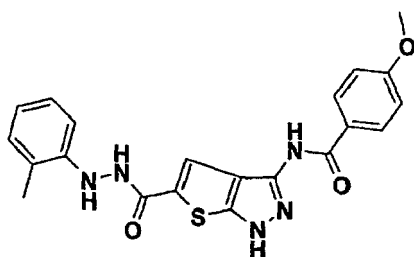
Preparación de *N*-{5-[*N'*-(2-Fluoro-fenil)-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il}-4-metoxi-benzamida



La *N*-{5-[*N'*-(2-fluoro-fenil)-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il}-4-metoxi-benzamida se prepara según el ejemplo 1. Rdt = 65%. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 6,73 (m, 1 H); 6,82 (t ancho, J = 8,0 Hz, 1 H); de 6,96 a 7,13 (m, 4H); 7,78 (s ancho, 1 H); 8,09 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,21 (s ancho, 1 H); 10,5 (s ancho, 1H); 11,0 (s ancho, 1 H); 12,9 (s ancho, 1 H). LC/MS: m = 425, IC m/z = 426 MH⁺

Ejemplo 7

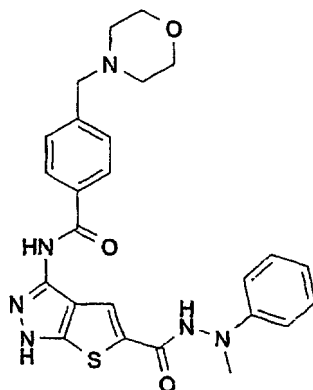
Preparación de 4-Metoxi-*N*-[5-(*N'*-*o*-tolil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-benzamida



La 4-metoxi-*N*-[5-(*N'*-*o*-tolil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-benzamida se prepara según el ejemplo 1. Rdt = 70%. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 2,19 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); de 6,63 a 6,74 (m, 2H); 7,02 (m ancho, 2H); 7,08 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,25 (s ancho, 1 H); 8,08 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,19 (s ancho, 1 H); 10,5 (m extendido, 1H); de 10,7 a 11,5 (m muy extendido, 1H); de 12,3 a 13,3 (m muy extendido, 1H). LC/MS: m = 421, ES m/z = 422 MH⁺

Ejemplo 8

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

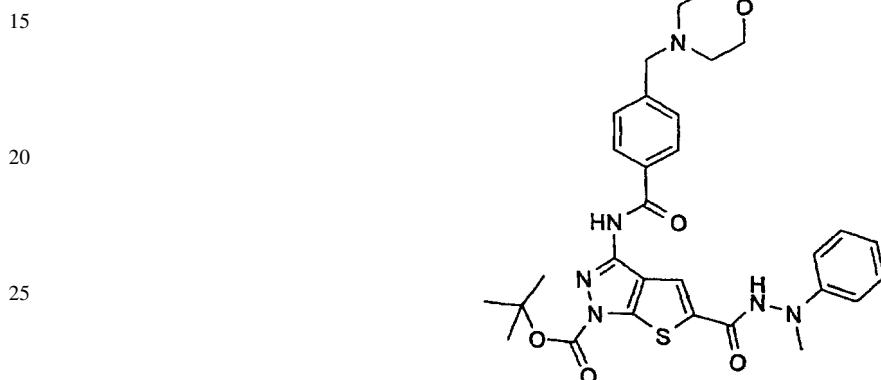


A una disolución de 0,09 g (154 μmoles) de 5-(*N'*-metil-*N'*-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzamido)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 5 mL de metanol en un tubo para horno microondas, se añaden 21 mg (154 μmoles) de carbonato de potasio. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 180°C durante 3 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (0,6 kPa) a una

ES 2 332 606 T3

temperatura cercana a 30°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g (0,015-0,040 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (99/1 en volúmenes, después 98/2 y finalmente 97/3) con un caudal de 10 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (1,0 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. El resto se recoge en 10 mL de éter diisopropílico, se tritura y se reconcentra a sequedad. El sólido obtenido se seca en estufa en vacío (0,01 kPa) a una temperatura cercana a 60°C. Se obtienen así 40 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida en forma de un sólido blanco hueso que funde a 242°C. SM-EI: 490(+)=M(+).

10 *5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo*



30

35

40

A una disolución de 0,27 g (0,70 mmoles) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en 20 mL de tetrahidrofurano bajo argón, se añaden 193 mg (1,39 mmoles) de carbonato de potasio, seguidos de 240 mg (0,87 mmoles) de cloruro de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoilo; hidrocloreuro. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 2 horas, y después a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 25°C, y se trata con 40 mL de agua helada. La mezcla se extrae sucesivamente con 60 mL, y después 2 veces con 40 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan 2 veces con 40 mL de disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g (0,015-0,040 mm) eluyendo sucesivamente con diclorometano puro, después con mezclas diclorometano/metanol (99/1 en volúmenes, después 98,5/1,5, 98/2 y finalmente 97/3) con un caudal de 10 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (0,6 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. Se obtienen así 0,1 g de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida en forma de un sólido blanco hueso que funde a 190°C.

45 El cloruro de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoilo; hidrocloreuro puede prepararse según las patentes EEUU 4.623.486 A (1986) y WO 9008128 A1.

50 *3-Amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de terc-butilo*

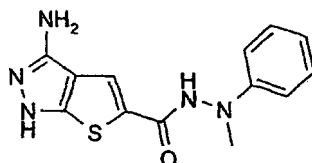


65 A una suspensión de 1,19 g (4,14 mmoles) de N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carbohidrazida en 35 mL de diclorometano bajo argón, se añaden 0,58 mL (4,14 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 15 minutos, y se añaden 61 mg (0,50 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 0°C, y se añade gota a gota una disolución de 0,90 g (4,14 mmoles) de di-*terc*-butil-carbonato en 15 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 0°C durante una hora, y a una temperatura cercana a 25°C durante 3 horas. Se trata con 50

ES 2 332 606 T3

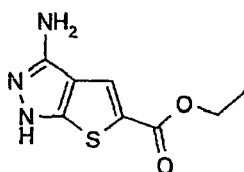
mL de agua, se agita a una temperatura cercana a 25°C y se decanta. La fase acuosa se extrae dos veces con 30 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua hasta pH neutro (2 veces con 50 mL), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 70 g (0,015-0,040 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes), con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. Se obtienen así 0,38 g de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido beige que funde a 195°C.

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



A una disolución de 3,9 mL (32,0 mmoles) de 1-metil-1-fenil-hidrazina en 180 mL de tolueno a una temperatura cercana a 25°C y bajo argón, se añaden gota a gota 17,3 mL (34,5 mmoles) de disolución de trimetilaluminio 2M en tolueno manteniendo la temperatura inferior o igual a 25°C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 1 hora, y se añaden mediante espátulas 2,7 g (11,8 mmoles) de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carboxilato de etilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 16 horas, se enfría a una temperatura cercana a 25°C y se trata con 200 mL de una disolución de ácido cítrico al 10%. La mezcla se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 30 minutos, se añaden 200 mL de acetato de etilo y la mezcla se decanta. La fase acuosa se extrae dos veces con 150 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se juntan, se lavan con agua hasta un pH cercano a 6, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. El resto se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice de 200 g (0,020-0,040 mm) previamente neutralizada mediante elución de una mezcla de diclorometano y trietilamina (1 volumen muerto), seguido de elución con diclorometano puro (4 volúmenes muertos). Los productos se eluyen sucesivamente con mezclas diclorometano/metanol (95/5 y 90/10 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se recoge en 40 mL de éter diisopropílico, se tritura y se filtra sobre vidrio sinterizado. El sólido obtenido se seca en vacío. Se obtienen así 1,5 g de *N'*-metil-*N'*-fenil-(3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carbohidrazida en forma de un polvo beige que funde a 186°C.

3-Amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carboxilato de etilo

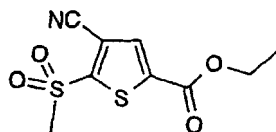


Una suspensión de 16,4 g (0,063 moles) de 4-ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo en 160 mL de etanol absoluto se calienta a reflujo hasta la disolución, y se añade gota a gota una disolución de 6,2 mL (0,126 moles) de hidrato de hidrazina en 40 mL de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 horas, se añaden gota a gota 4,6 mL (0,094 moles) de hidrato de hidrazina y la agitación a reflujo se continúa durante dos horas. Después de enfriar a una temperatura cercana a 25°C, la mezcla se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se recoge en 200 mL de etanol y se añade una disolución de 13,2 mL (0,158 moles) de ácido clorhídrico 12 N con agitación a una temperatura cercana a 25°C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 4 horas y se vierte lentamente en 500 mL de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio previamente enfriada a 10°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se extrae 3 veces con 600 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se juntan, se lavan 2 veces con 300 mL de disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice de 500 g (0,020-0,045 mm) eluyendo con acetato de etilo puro. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 3,4 g de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carboxilato de etilo en forma de un polvo marrón que se utiliza directamente en la etapa siguiente. SM-EI: 211 (+)=M(+).

ES 2 332 606 T3

4-Ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo

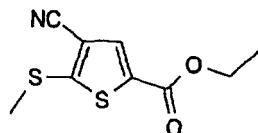
5



10 A una disolución de 42,5 g (0,187 moles) de 4-ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo en 500 mL de diclorometano mantenida a una temperatura cercana a -5°C, se añade gota a gota en 2 horas una disolución de 92,3 g (0,374 moles) de ácido 3-cloro-peroxibenzoico en 1 L de diclorometano manteniendo una temperatura cercana a -5°C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a -5°C durante 1 hora y se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 18 horas. Se enfría en un baño de hielo y se trata con 750 mL de una disolución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 250 mL de diclorometano. Después de 30 minutos de agitación, la mezcla se filtra sobre vidrio sinterizado y el sólido se lava 2 veces con 100 mL de diclorometano. Después de decantar el filtrado, la fase acuosa se extrae con 500 mL de diclorometano. Los extractos orgánicos se juntan, se lavan 2 veces con 1 L de disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (1,5 kPa) a una temperatura cercana a 45°C. El resto se recristaliza en 200 mL de etanol. El precipitado se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava con 100 mL de etanol, se filtra con succión y se seca en un desecador en vacío (2 kPa). Se obtienen así 37 g de 4-ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo cristalino amarillo claro que funde a 110°C.

25 4-Ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo

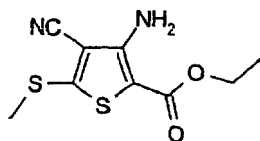
30



35 Una disolución de 50 g (0,21 moles) de 3-amino-4-ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo en 500 mL de dimetilformamida bajo atmósfera de argón se calienta a una temperatura cercana a 60°C, y se introduce con agitación una disolución de 71,1 mL (0,45 moles) de isopentilnitrito en 100 mL de dimetilformamida manteniendo la temperatura entre 65 y 70°C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 60°C durante 2,5 horas, se enfría a una temperatura cercana a 25°C y se agita durante 1 hora. La mezcla se trata con 1 L de agua helada y se agita a una temperatura cercana a 0°C durante 1 hora. El precipitado obtenido se filtra y se lava sucesivamente 3 veces con 200 mL de agua y 3 veces con 200 mL de éter de petróleo. Se obtienen así, después de secar bajo presión reducida, 40,5 g (86%) de 4-ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo cristalino amarillo que funde a 100°C. SM-CI(NH3): 245(+)=(M+NH4)(+).

45 3-Amino-4-ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo

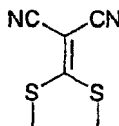
50



55 El 3-amino-4-ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo puede prepararse por adaptación del método descrito en Synthesis 2003, 735 a partir de 89,5 g de 2-[bis-(metilsulfonil)metilen]malononitrilo y reemplazando el carbonato de potasio por trietilamina. Se obtienen, después de secar, 120,5 g (95%) de 3-amino-4-ciano-5-metilsulfonil-tiofen-2-carboxilato de etilo bruto en forma de un polvo rosa que funde a 149°C.

60 2-[bis-(Metilsulfonil)metilen]malononitrilo

65



ES 2 332 606 T3

El 2-[bis-(metilsulfanil)metilen]malononitrilo puede prepararse según J. Med. Chem. 2003, 46, 1229 o bien según Synth. Commun. 2003, 33, 3989.

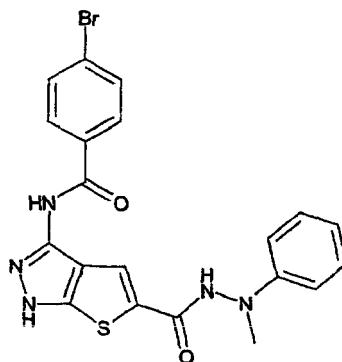
5 Ejemplo 9

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

10

15

20



25

30

35

A una disolución de 0,04 g (70 μ moles) de 3-(4-bromo-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 3 mL de metanol en un tubo para horno microondas, se añaden 14,5 mg (105 μ moles) de carbonato de potasio. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 180°C durante 3 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 35°C. El resto se recoge en diclorometano y después en una mezcla de 1 mL de metanol, 4 mL de agua y 10 mL de acetato de etilo. Después de decantar, la fase orgánica se lava 2 veces con 3 mL de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 35°C. El resto se recoge en éter diisopropílico, se filtra sobre vidrio sinterizado, se filtra con succión y se seca en estufa en vacío (0,01 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice de 15 g (0,015-0,040 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (99/1 en volúmenes, después 98/2 y finalmente 97/3) con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 35°C. Se obtienen así 18 mg de 4-bromo-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un sólido amarillo claro que funde a 172°C. LC-MS-DAD-ELSD: 468(-)/...=(M-H)(-)/...; 470(+)/...=(M+H)(+)/... (1 Br presente).

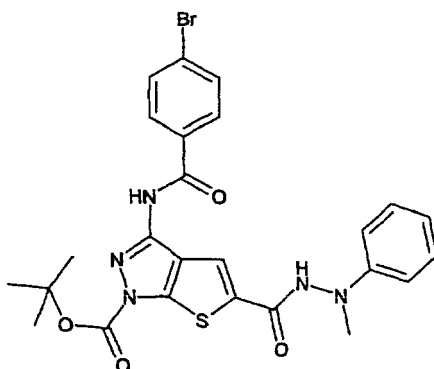
40

3-(4-Bromo-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

45

50

55



60

65

A una disolución de 0,27 g (0,70 mmoles) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 20 mL de tetrahidrofurano bajo argón, se añaden 169 mg (1,22 mmoles) de carbonato de potasio, seguidos de 191 mg (0,87 mmoles) de cloruro de 4-bromo-benzoilo. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 25°C, y se trata con 40 mL de agua helada. La mezcla se extrae sucesivamente con 60 mL, y después 2 veces con 40 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan 2 veces con 40 mL de disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 35°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g (0,015-0,040 mm) eluyendo sucesivamente con mezclas diclorometano/metanol (99/1 en volúmenes, después 98/2), con un caudal de 13 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura

ES 2 332 606 T3

cercana a 35°C. Se obtienen así 0,04 g de 3-(4-bromo-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno [2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco que funde a 192°C.

El 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 8.

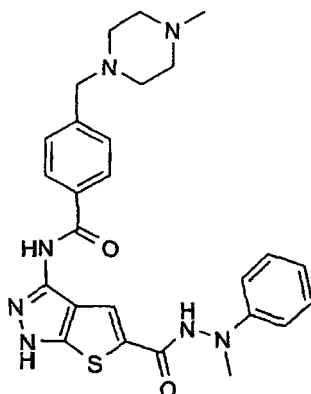
Ejemplo 10

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

15

20

25



30

35

Una disolución de 0,14 g (232 μ moles) de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 8 mL de metanol se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 20 minutos, y 2 veces de 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 35°C. El resto se recoge en 15 mL de éter diisopropílico, se tritura, se filtra sobre vidrio sinterizado, se lava 2 veces con 5 mL de éter diisopropílico, se filtra con succión y se seca en estufa en vacío (0,01 kPa) a una temperatura cercana a 60°C. Se obtienen así 78 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida en forma de un sólido blanco hueso que funde a 246°C. LC-MS-DAD-ELSD: 504(+)=(M+H)(+); 502(-)=(M-H)(-).

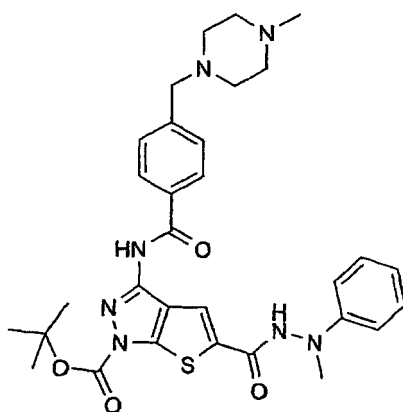
40

5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

45

50

55



60

65

A una disolución de 0,30 g (0,77 mmoles) de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 16 mL de piridina bajo argón, se añaden 391 mg (1,55 mmoles) de cloruro de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilo; hidrocioruro. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas, se añaden 294 mg (1,16 mmoles) de cloruro de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilo y la agitación se continúa durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 10°C, y se trata con 50 mL de agua. La mezcla se extrae 2 veces con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua hasta pH neutro, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (3 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g (0,015-0,040 mm) eluyendo sucesivamente con mezclas diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes, después 97/3, después

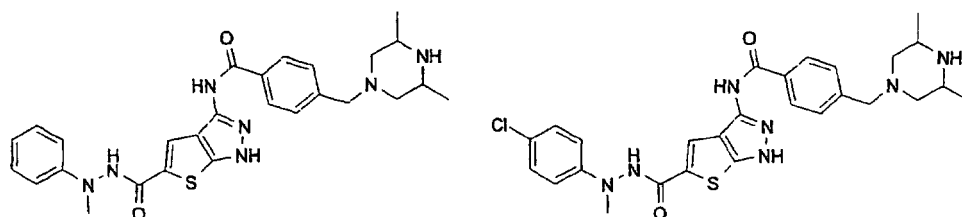
ES 2 332 606 T3

96/4 y finalmente 95/5) con un caudal de 15 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (3 kPa) a una temperatura cercana a 30°C. Se obtienen así 0,14 g de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido blanco hueso que funde a 218°C.

El 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 8. El cloruro de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilo puede prepararse según la patente WO 03066613 A1.

Ejemplos 11a y 11b

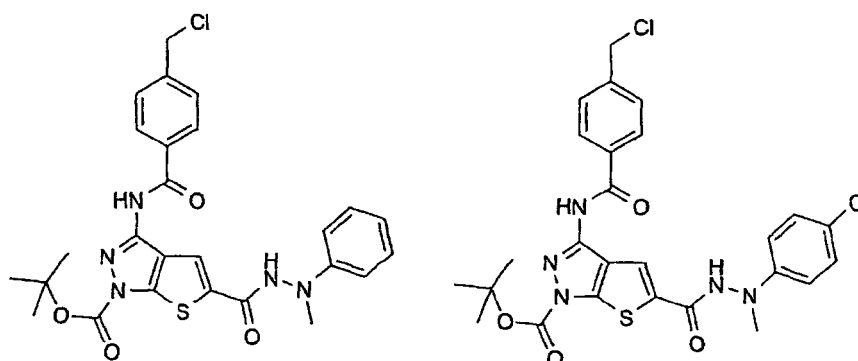
Preparación de 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida y de 4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-ilmetil)-N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida



A una disolución de 290 mg (0,54 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 40 mg (108 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio, seguidos de 184 mg (1,61 mmoles) de *cis*-2,6-dimetilpiperacina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 3 horas y se vierte en una mezcla de hielo, de acetato de etilo y de n-heptano. La mezcla se filtra sobre vidrio sinterizado, se filtra con succión y se seca al aire. El sólido obtenido se disuelve en 5 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C 3 veces durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B'). Se obtienen así 130 mg de 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde entre 192 y 202°C. LC-MS-DAD-ELSD: 518(+)=(M+H)(+).

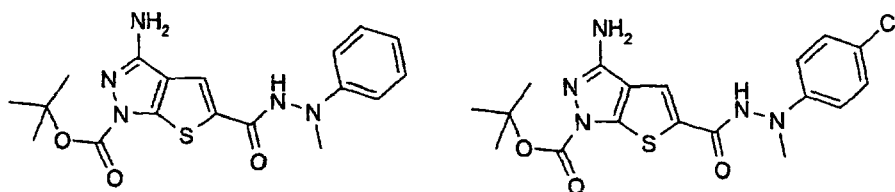
Se aíslan de la misma manera 49 mg de 4-(3,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un polvo amarillo claro que funde a 212°C. RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): Se trata de la sal de la estructura esperada con 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 2,11 (t ancho, J = 12,5Hz, 2H); 3,00 (d ancho, J = 12,5Hz, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,33 (m ancho, 2H); 3,73 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,20 (m extendido parcialmente enmascarado, 2H); 8,92 (m extendido, 1H); 10,8 (s, 1 H); 11,2 (s, 1H).

3-(4-Clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de tert-butilo y 3-(4-Clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de tert-butilo



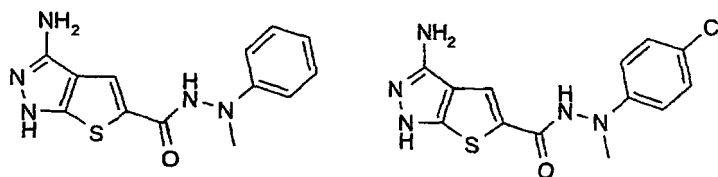
A una disolución de 0,39 g (1,0 mmol) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 25 mL de tetrahidrofurano bajo argón, se añaden 276 mg (2,0 mmoles) de carbonato de potasio, seguidos de 2,0 mL (2,0 mmoles) de una disolución 1M de cloruro de 4-(clorometil)benzoilo en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 horas, se enfría a una temperatura cercana a 25°C y se agita durante 16 horas. Se vierte en agua helada y se extrae 2 veces con 25 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 25 g (0,015-0,040 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes) con un caudal de 10 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se repurifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 90 g (0,015-0,040 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes) con un caudal de 10 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 422 mg de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma naranja. LC-MS-DAD-ELSD y SM-EI-Cl: mezcla de la estructura esperada (aproximadamente 70%; M.W=539/...) y análogo esperado diclorado (aproximadamente 30%; M.W=573/...). RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): mezcla de conforméros aproximadamente 80% - 20% con 1,55 (s, 1,8H); 1,64 (s, 7,2H); 3,18 (s, 2,4H); 3,20 (s, 0,6H); 4,85 (s, 2H); 6,78 (t, J = 7,5 Hz, 0,8H); 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1,6H); 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 0,2H); 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H); 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1,6H); 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 0,4H); 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,27 (s, 0,2H); 8,32 (s, 0,8H); 9,90 (s, 0,2H); 10,95 (s, 0,8H); 11,7 (s, 0,2H); 11,8 (s, 0,8H).

3-Amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y 3-Amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una suspensión de 14 g (48,7 mmoles) de una mezcla de N'-metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carbo-hidrazida (mayoritario) y de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (minoritario) en 500 mL de diclorometano bajo argón, se añaden 1,19 g (9,74 mmoles) de 4-(dimetilamino)-piridina y 7,4 mL (53,6 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 0°C, y se añade gota a gota en 1 hora una disolución de 8,5 g (39,0 mmoles) de di-*tert*-butil-dicarbonato en 200 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 0°C durante una hora, se vuelve a calentar a una temperatura cercana a 25°C y se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice de 500 g (0,020-0,040 mm) eluyendo con diclorometano puro, y después con una mezcla diclorometano/metanol (99/1 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se repurifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 400 g (0,020-0,040 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano (98/2 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 7,0 g de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido beige. LC-MS-DAD-ELSD mezcla que contiene la estructura esperada (pureza estimada 70%): 388(+)=(M+H)(+).

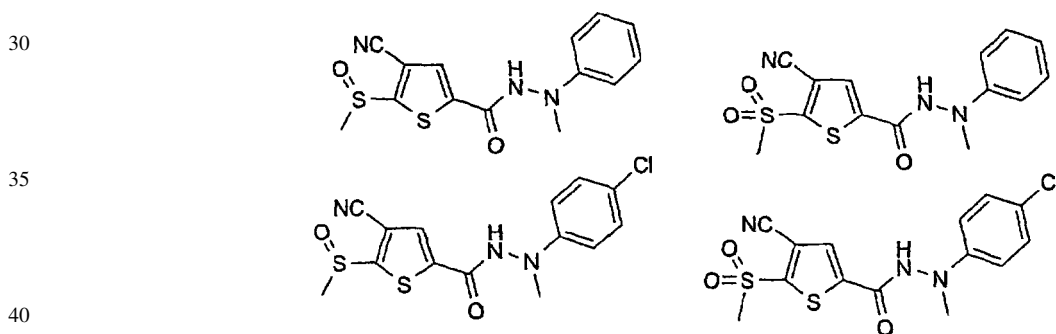
N'-Metil-N'-fenil-(3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carbo-hidrazida



A una disolución de 29,6 g (45,2 mmoles) de mezcla de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida (mayoritario), de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metanosulfonil-tiofen)-2-carbo-hidrazida (minoritario),

de N¹-(4-cloro-fenil)-N¹-metil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida (minoritario) y de N¹-(4-cloro-fenil)-N¹-metil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida (minoritario) en 900 mL de etanol bajo argón, se añaden 650 mL (650 mmoles) de una disolución 1M de hidrazina en tetrahidrofurano en 20 minutos. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura cercana a 50°C durante 16 horas, se enfría a una temperatura cercana a 25°C y se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se recoge en 1 L de etanol y se añade una disolución de 20 mL (240 mmoles) de ácido clorhídrico 12 N con agitación a una temperatura cercana a 25°C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 1,75 horas y se añaden 20 mL (240 mmoles) de ácido clorhídrico 12 N. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 1,5 horas, se filtra y el sólido se lava dos veces con 200 mL de etanol. El filtrado se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice de 500 g (0,020-0,040 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes), y después con una mezcla diclorometano/metanol/amoniaco 28% (77/20/3 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se recoge en 200 mL de acetato de etilo y se recristaliza. El sólido obtenido se filtra, se filtra con succión y se seca en un desecador en vacío. Los licores madre se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice (0,020-0,040 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol/amoniaco 28% (77/20/3 en volúmenes). Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se recoge en acetato de etilo, se tritura y se vuelve a concentrar a sequedad en las mismas condiciones. Se obtienen así en total 14 g de N¹-metil-N¹-fenil-(3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carbo-hidrazida (mayoritario) y de N¹-(4-cloro-fenil)-N¹-metil-(3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol)-5-carbo-hidrazida (minoritario) en forma de una espuma marrón que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

N¹-Metil-N¹-fenil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida; N¹-Metil-N¹-fenil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida; N¹-(4-cloro-fenil)-N¹-Metil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida; N¹-(4-cloro-fenil)-N¹-Metil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida



A una disolución de 27,4 g (90,3 mmoles) de N¹-metil-N¹-fenil-(4-ciano-5-metilsulfanil-tiofen)-2-carbo-hidrazida en 1,0 L de tetrahidrofurano bajo argón, se añaden 83,3 g (135,5 mmoles) de oxona[®] (peroximonosulfato de potasio) en 5 minutos, seguido de 100 mL de agua. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 2,5 horas y se filtra sobre sulfato de magnesio. El sólido se lava dos veces con tetrahidrofurano y el filtrado se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se recoge en 500 mL de acetato de etilo, se decanta y la fase acuosa se extrae con 500 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 29,4 g de una mezcla de N¹-metil-N¹-fenil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida (mayoritario), de N¹-metil-N¹-fenil-(4-ciano-5-metanosulfonyl-tiofen)-2-carbo-hidrazida (minoritario), de N¹-(4-cloro-fenil)-N¹-metil-(4-ciano-5-metanosulfinil-tiofen)-2-carbo-hidrazida (minoritario) y de N¹-(4-cloro-fenil)-N¹-metil-(4-ciano-5-metanosulfonyl-tiofen)-2-carbo-hidrazida (minoritario) en forma de una espuma marrón que se utiliza directamente en la etapa siguiente. LC/MS: 4 picos TR=3,11 min. M+H⁺: 320,06; TR=3,33 min.

M+H⁺: 353,99 (1 CI); TR=3,53 min. M+H⁺: 336,04; TR=3,88 min. M+H⁺: 369,97 (1 CI).

N¹-Metil-N¹-fenil-(4-ciano-5-metilsulfanil-tiofen)-2-carbo-hidrazida



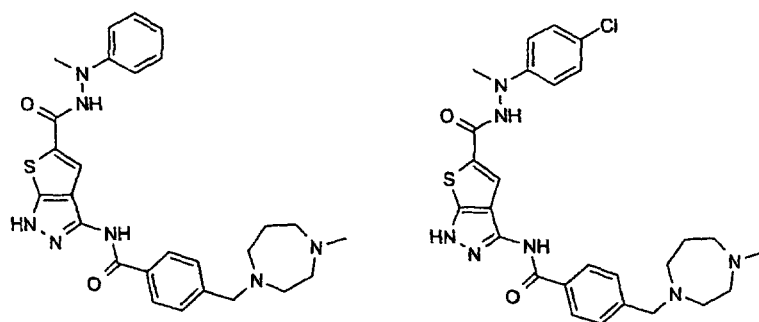
ES 2 332 606 T3

A una disolución de 24,6 mL (200,6 mmoles) de 1-metil-1-fenil-hidrazina en 300 mL de tolueno a una temperatura cercana a 25°C y bajo argón, se añaden 100,3 mL (200,6 mmoles) de disolución de trimetilaluminio 2M en tolueno, diluida en 600 mL de tolueno, manteniendo la temperatura inferior o igual a 25°C. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C, y se añaden mediante espátulas 39,3 g (172,9 mmoles) de 4-ciano-5-metilsulfanil-tiofen-2-carboxilato de etilo. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura cercana a 80°C durante 4 horas, se enfría a una temperatura cercana a 25°C y se agita durante 16 horas. Se enfría a una temperatura cercana a 0°C y se añade 1 L de ácido clorhídrico 1N. La suspensión resultante se agita a una temperatura cercana a 10°C durante una hora y se filtra. El precipitado se filtra con succión, se seca en una campana ventilada durante 2,5 días y se seca en un desecador en vacío (2 kPa) durante 4 horas. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con 500 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 500 mL de disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 29,1 g de N'-metil-N'-fenil-(4-ciano-5-metilsulfanil-tiofen)-2-carbo-hidrazida en forma de un polvo ocre. SM-EI: 303(+)=M(+).

El 4-ciano-5-metilsulfanil-tiofen-2-carboxilato de etilo se describe en el ejemplo 8.

Ejemplos 12a y 12b

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



A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio, seguidos de 138 μ L (1,11 mmoles) de N-metil-homopiperazina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se trata con hielo. Se extrae con acetato de etilo y 2 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se juntan y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 3 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (1 inyección: condiciones B'; 3 inyecciones: condiciones B). Se obtienen así 53 mg de 4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un polvo amarillo. LC-MS-DAD-ELSD: 516(-)=(M-H)(-); 518(+)=(M+H)(+).

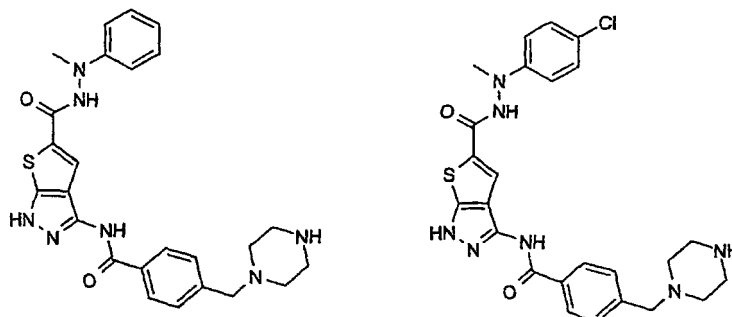
Se aíslan de la misma manera 20 mg de 4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-ilmetil)-N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un polvo amarillo claro que funde a 162°C. RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): Se trata de la sal de la estructura esperada con 2,08 (m ancho, 2H); 2,84 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); de 2,93 a 4,51 (m parcialmente enmascarado, 10H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,63 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,17 (s, 1 H); 8,22 (m extendido parcialmente enmascarado, 1 H); 10,0 (m muy extendido, 1H); 10,8 (s, 1H); 11,3 (s, 1 H).

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

ES 2 332 606 T3

Ejemplos 13a y 13b

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



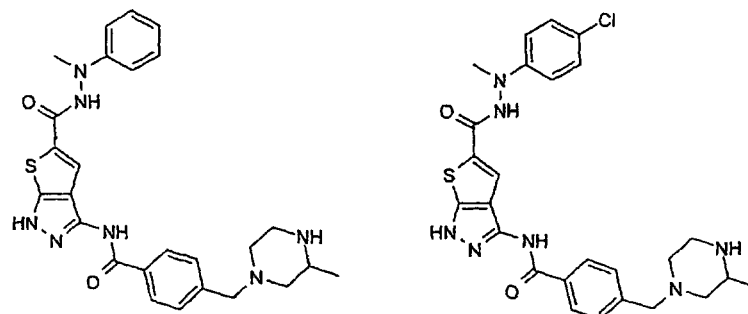
A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio, seguidos de 96 mg (1,11 mmoles) de piperazina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se trata con hielo. Se extrae con acetato de etilo y 2 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se juntan y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 3 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C 2 veces durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 83 mg de *N*-[5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde a 176°C. LC-MS-DAD-ELSD: 490(+)=M(+H)(+).

Se aíslan de la misma manera 34 mg de *N*-[5-[*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-piperazin-1-ilmetil-benzamida en forma de un polvo naranja que funde a 180°C. LC-MS-DAD-ELSD: 524(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl)

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

Ejemplos 14a y 14b

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



A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio, seguidos de 111 mg (1,11 mmoles) de 2-metil-piperazina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se trata con hielo. Se extrae con acetato de etilo y 2 veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se juntan y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 3 mL

ES 2 332 606 T3

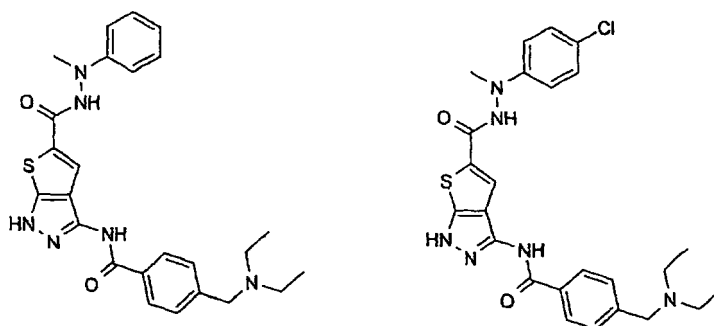
de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 12 g (0,035-0,060 mm) eluyendo en primer lugar con un gradiente de una mezcla diclorometano/metanol (100/0 a 98/2 en volúmenes), y con una mezcla diclorometano/metanol/amoniaco al 28% (12/3/0,5 en volúmenes) con un caudal de 20 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 85 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde de 176 a 186°C. LC-MS-DAD-ELSD: 504(+)=(M+H)(+).

Se aíslan de la misma manera 8 mg de N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il}-4-(3-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida en forma de un sólido amarillo claro que funde de 189 a 195°C. LC-MS-DAD-ELSD: 538(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl)

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

Ejemplos 15a y 15b

Preparación de 4-Dietilaminometil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida; trifluoro-acetato y de N-[5-[N'-(4-Cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-dietilaminometil-benzamida



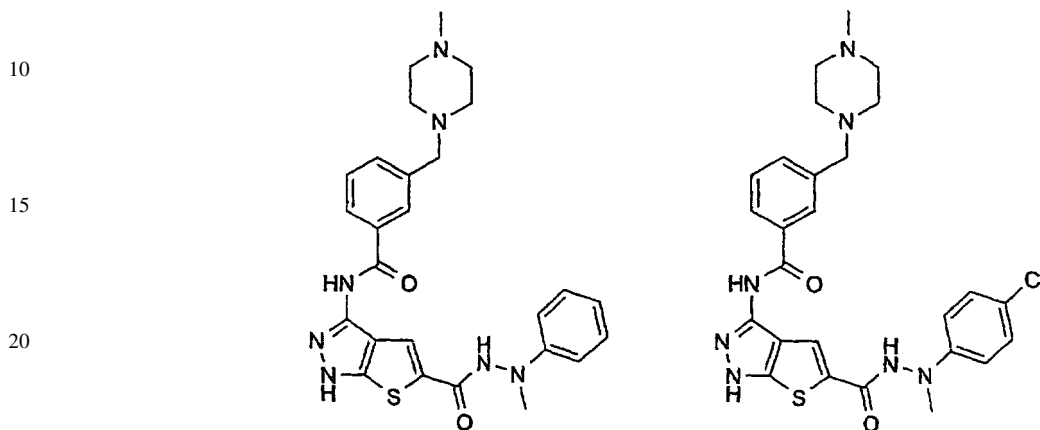
A una disolución de 100 mg (0,19 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 1,5 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 14 mg (37 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio, una suspensión de 61 mg (0,56 mmoles) de hidrócloruro de dietilamina y 77 mg (0,56 mmoles) de carbonato de potasio en 1,5 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 80 horas y se trata con hielo. Se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 (v/v) de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 5 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 40 mg de 4-dietilaminometil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida; trifluoro-acetato en forma de un polvo amarillo que funde de 158 a 170°C. RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): observación de una mezcla 80%-20% de confórmeros con 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H); 3,11 (m, 4H); 3,18 (s, 3H); 4,41 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 6,77 (t, J = 7,5 Hz, 0,8H); 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1,6H); 6,94 (t, J = 7,5 Hz, 0,2H); 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H); 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1,8H); 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 0,2H); 7,69 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,17 (d parcialmente enmascarado, J = 8,0 Hz, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,51 (m extendido, 1 H); 9,71 (s, 0,2H); 10,75 (s, 0,8H); 11,25 (s ancho, 0,2H); 11,35 (s ancho, 0,8H); 13,0 (m muy extendido, 1H).

Se aíslan de la misma manera 14 mg de N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-dietilaminometil-benzamida en forma de un sólido amarillo claro que funde de 170 a 178°C. LC-MS-DAD-ELSD: 511(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl).

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

Ejemplos 16a y 16b

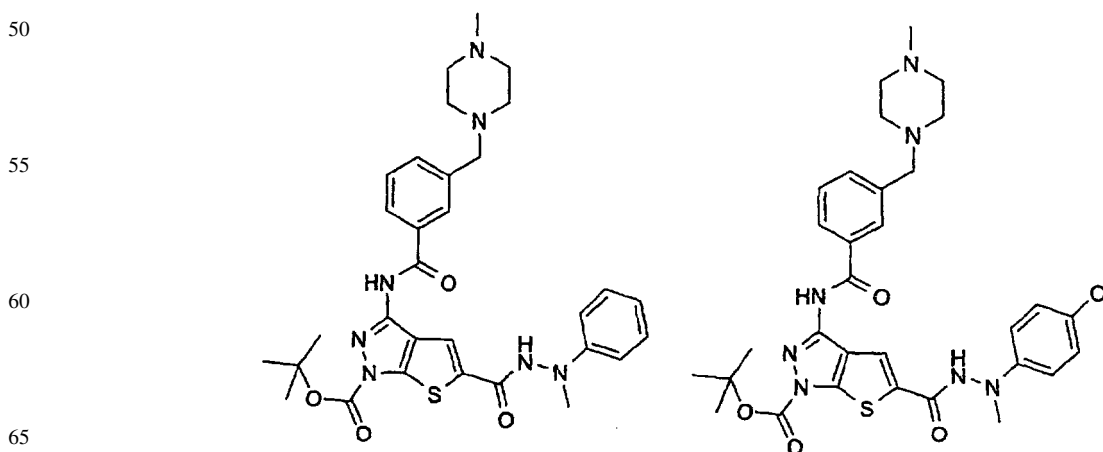
Preparación de *N*-[5-(*N*'-Metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida y de *N*-[5-(*N*'-(4-Cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida



Una disolución de 0,07 g (116 μ moles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 4 mL de metanol se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 70 mg de *N*-[5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde de 149 a 156°C. LC-MS-DAD-ELSD: 502(-)=(M-H)(-); 504(+)=(M+H)(+).

Se aíslan de la misma manera 29 mg de *N*-[5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida en forma de un polvo amarillo claro que funde de 149 a 159°C. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 2,43 (m extendido parcialmente enmascarado, 2H); 2,79 (s, 3H); 3,03 (m extendido, 2H); 3,17 (s, 3H); de 3,25 a 3,88 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,74 (s ancho, 2H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,01 (d parcialmente enmascarado, J = 8,0 Hz, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 8,18 (s, 1H); 9,50 (m muy extendido, 1 H); 10,8 (s, 1 H); 11,25 (s, 1 H).

5-(*N*'-Metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y 5-(*N*'-(4-Cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



ES 2 332 606 T3

A una disolución de 0,20 g (0,52 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 15 mL de tetrahidrofurano bajo argón, se añaden 143 mg (1,03 mmoles) de carbonato de potasio y 261 mg (1,03 mmoles) de cloruro de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilo; hidrocloreuro. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas, y después a reflujo durante 3 horas. Se añaden 261 mg (1,03 mmoles) de cloruro de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilo; hidrocloreuro y la agitación se continúa a reflujo durante 4 horas y a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas. Se añaden 143 mg (1,03 mmoles) de carbonato de potasio y la agitación se continúa a reflujo durante 4 horas y a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a una temperatura cercana a 25°C, y se vierte sobre agua helada. La mezcla se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 70 g (0,015-0,040 mm) eluyendo con mezclas diclorometano/metanol (95/5 y 99/1 en volúmenes) con un caudal de 40 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 0,07 g de una mezcla aproximadamente 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un polvo blanco que se utiliza directamente en la etapa siguiente. LC-MS-DAD-ELSD: producto mayoritario 604(+)=(M+H)(+); 602(-)=(M-H)(-).

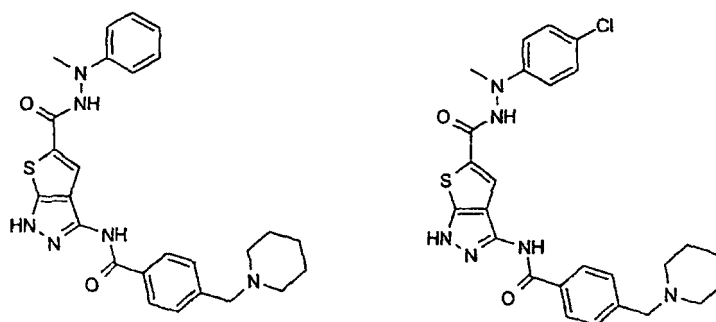
La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11. El cloruro de 3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilo; hidrocloreuro puede prepararse según la patente WO 03066613 A1.

25

Ejemplos 17a y 17b

Preparación de N-[5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida y de N-[5-(N'-(4-Cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida

30



35

40

45

A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio y 110 μ L (1,11 mmoles) de piperidina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se vierte en hielo. Se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 4 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 75 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde de 170 a 182°C. LC-MS-DAD-ELSD: 487(-)=(M-H)(-); 489(+)=(M+H)(+).

50

55

60

Se aíslan de la misma manera 5 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo claro. LC-MS-DAD-ELSD: 523(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl).

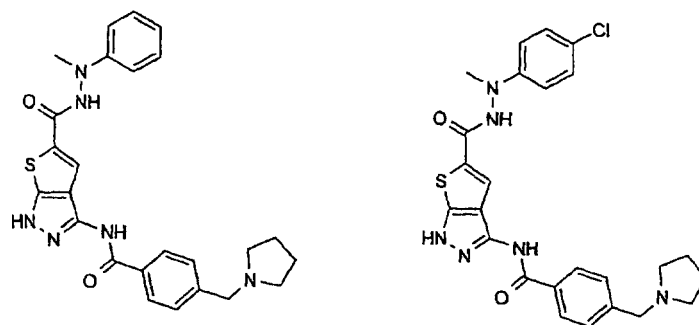
65

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

ES 2 332 606 T3

Ejemplos 18a y 18b

Preparación de *N*-[5-(*N*'-Metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida y de *N*-[5-(*N*'-(4-Cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida



A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio y 93 μ L (1,11 mmoles) de pirrolidina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se vierte en hielo. Se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 4 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 25 mg de *N*-[5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde de 172 a 178°C. LC-MS-DAD-ELSD: 475(+)=(M+H)(+).

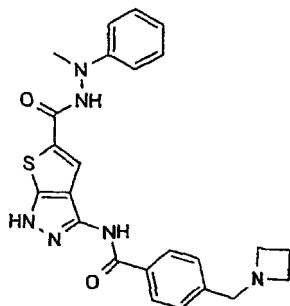
Se aíslan de la misma manera 18 mg de *N*-[5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo claro que funde de 170 a 179°C.

RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): Se trata de la sal de la estructura esperada con 1,87 (m, 2H); 2,05 (m, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 4,45 (d, J = 4,5 Hz, 2H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,85 (m extendido, 1H); 10,85 (s, 1 H); 11,35 (s ancho, 1H); 13,0 (m muy extendido, 1H).

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

Ejemplo 19

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



ES 2 332 606 T3

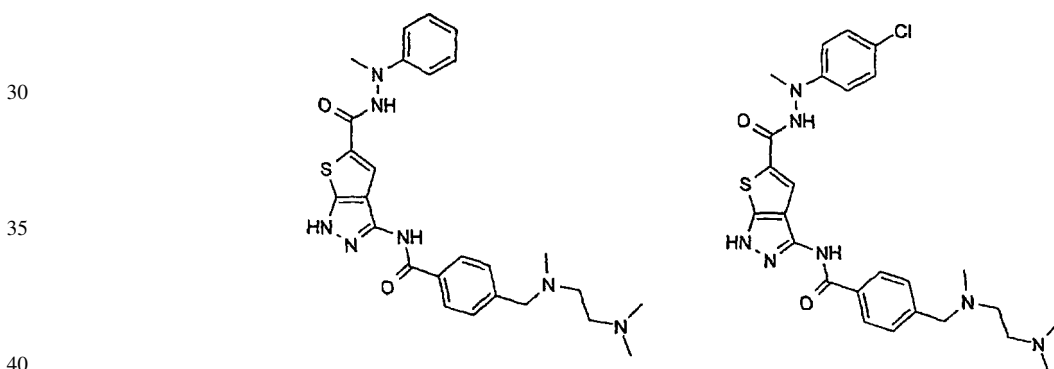
A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio y 75 μ L (1,11 mmoles) de azetidina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se vierte en hielo. Se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 4 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 3 mg de 4-azetidina-1-ilmetil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde de 155 a 160°C. LC-MS-DAD-ELSD: 461 (+)=(M+H)(+).

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

Ejemplos 20a y 20b

Preparación de 4-[[2-Dimetilamino-etil]-metil-amino]-metil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida y de N-[5-[N'-(4-Cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-metil-benzamida

25



40

A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio y 144 μ L (1,11 mmoles) de N,N,N'-trimetiletilendiamina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se vierte en hielo. Se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 4 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 40 mg de 4-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-metil-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un polvo amarillo. LC-MS-DAD-ELSD: 506(+)=(M+H)(+).

55

Se aíslan de la misma manera 26 mg de N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-[[2-dimetilamino-etil]-metil-amino]-metil-benzamida en forma de una resina incolora. RMN 1 H (400 MHz, (CD $_3$) $_2$ SO d $_6$, δ en ppm): 2,44 (m extendido parcialmente enmascarado, 7H); 2,82 (s, 6H); 3,17 (s, 3H); 3,37 (m ancho, 2H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,60 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,18 (s, 1 H); 10,85 (s, 1 H); 11,25 (s ancho, 1 H); 13,0 (m muy extendido, 1H).

60

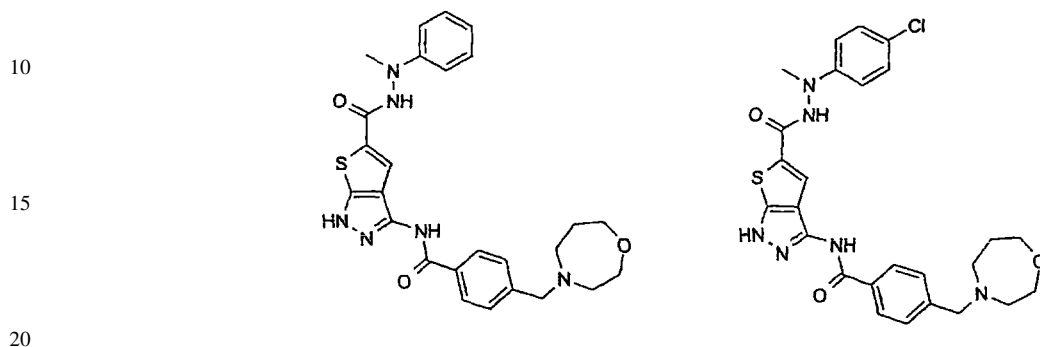
La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

65

ES 2 332 606 T3

Ejemplos 21a y 21b

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

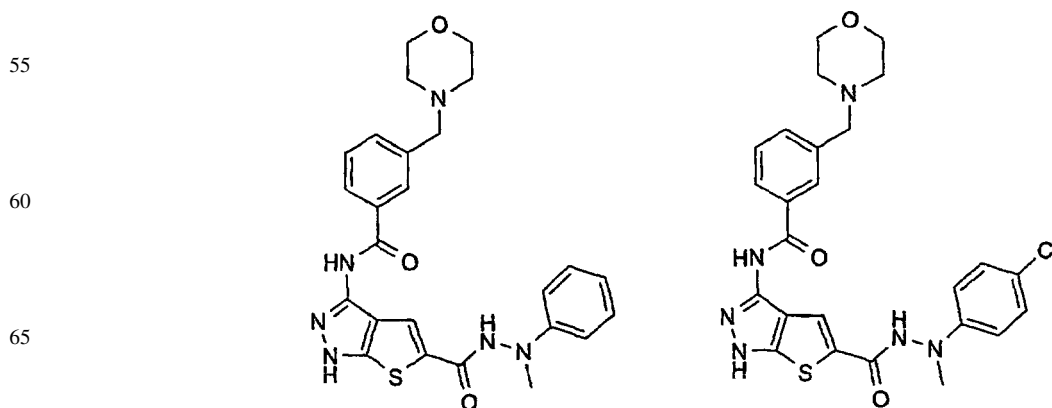


A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden sucesivamente 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio, 153 mg (1,11 mmoles) de hidrocloreto de homomorfolina y 153 mg (1,11 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se vierte en hielo. Se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 4 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 34 mg de *N*-[5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde de 174 a 179°C. LC-MS-DAD-ELSD: 505(+)=(M+H)(+). Se aíslan de la misma manera 38 mg de *N*-[5-[*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-perhidro-1,4-oxazepin-4-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): Se trata de la sal de la estructura esperada con 2,08 (m, 2H); de 3,13 a 4,07 (m, 8H); 3,18 (s, 3H); 4,50 (s ancho, 2H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,70 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,17 (d parcialmente enmascarado, J = 8,0 Hz, 2H); 8,18 (s, 1H); 9,75 (m extendido, 1H); 10,85 (s, 1 H); 11,3 (s, 1 H); 12,95 (m muy extendido, 1 H).

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(*N*'-(4-cloro-fenil)-*N*'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-*c*]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

Ejemplos 22a y 22b

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

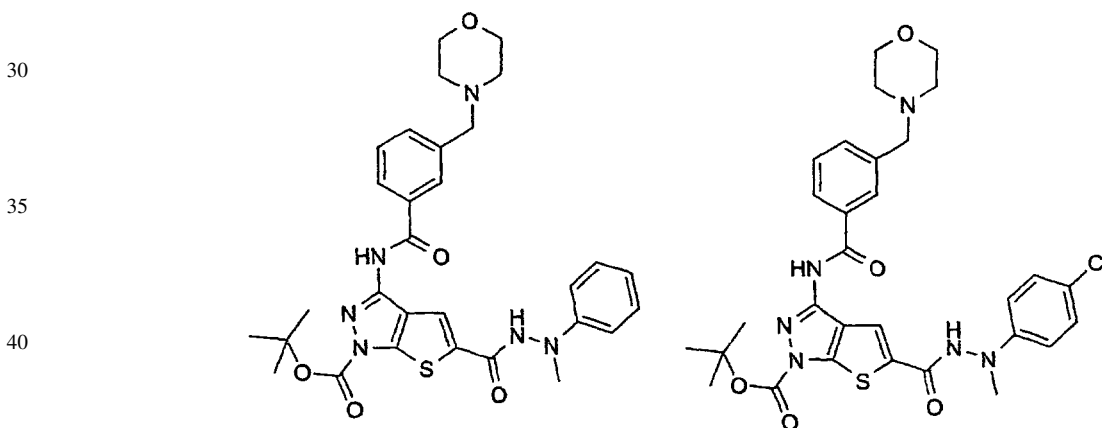


ES 2 332 606 T3

Una disolución de 257 mg (0,44 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 4 mL de metanol se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 105 mg de N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo que funde de 168 a 178°C. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): observación de la sal de la estructura esperada con una mezcla 80%-20% de confórmeros tal que: 3,16 (m ancho parcialmente enmascarado, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,32 (m ancho, 2H); 3,63 (m ancho, 2H); 3,98 (m, 2H); 4,44 (s ancho, 2H); 6,77 (t, J = 7,5 Hz, 0,8H); 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1,6H); 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 0,2H); 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H); 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1, 6H); 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 0,4H); 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1 H); 8,15 (m, 3H); 9,70 (s, 0,2H); 10,0 (m extendido, 1 H); 10,75 (s, 0,8H); 11,25 (s, 0,2H); 11,35 (s, 0,8H); 12,95 (m muy extendido, 1 H).

Se aíslan de la misma manera 34 mg de N-[5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-3-morfolin-4-ilmetil-benzamida en forma de un polvo amarillo. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): Se trata de una sal de la estructura esperada con 3,07 a 3,55 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,18 (s, 3H); 3,63 (t ancho, J = 12,5 Hz, 2H); 3,99 (d ancho, J = 12,5 Hz, 2H); 4,44 (s ancho, 2H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,60 a 7,76 (m, 2H); 8,17 (m, 3H); 9,90 (m extendido, 1 H); 10,8 (s, 1 H); 11,3 (s ancho, 1 H); 13,0 (m muy extendido, 1H).

5-(N'-Metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y 5-(N'-(4-Cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

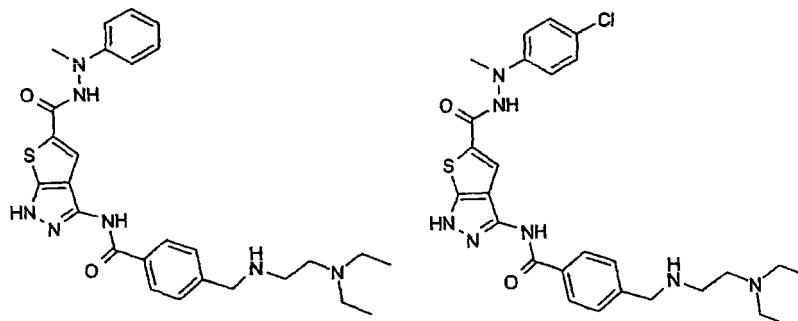


A una disolución de 0,20 g (0,52 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 15 mL de tetrahidrofurano bajo argón, se añaden 214 mg (1,55 mmoles) de carbonato de potasio y 285 mg (1,03 mmoles) de cloruro de 3-(morfolin-1-ilmetil)-benzoilo; hidrocioruro. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se vierte en agua helada. La mezcla se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 30 g (0,015-0,040 mm) eluyendo con diclorometano puro, y después con una mezcla diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes). Las fracciones que contienen los productos esperados se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 257 mg de una mezcla aproximadamente 70:30 de 5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una espuma amarilla que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-amino-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-amino-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11. El cloruro de 3-(morfolin-1-ilmetil)-benzoilo; hidrocioruro puede prepararse según la patente WO 9008128 A1.

Ejemplos 23a y 23b

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



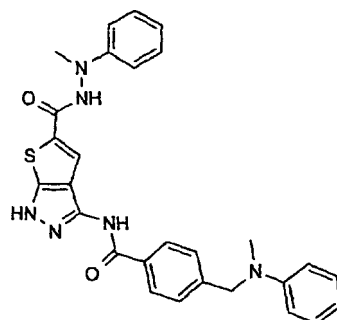
A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden sucesivamente 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio, 156 μ L (1,1 mmoles) de N,N-dietiletilendiamina y 153 mg (1,1 mmoles) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 16 horas y se vierte en hielo. Se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 4 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Las fracciones que contienen los productos esperados se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se repurifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 4 g (0,035-0,060 mm) eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol y después con una mezcla de diclorometano y de metanol/amoniaco al 28% (85/15 en volúmenes). Las fracciones que contienen los productos esperados se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Se obtienen así 8 mg de 4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un polvo amarillo claro que funde de 143 a 150°C. LC-MS-DAD-ELSD: 520(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl).

Se aíslan de la misma manera 10 mg de N-[5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-[(2-dietilamino-etilamino)-metil]-benzamida en forma de un polvo amarillo. RMN¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): Se trata de la sal de la estructura esperada con 1,21 (t ancho, J = 7,0 Hz, 6H); 3,18 (s, 3H); 3,20 (m extendido parcialmente enmascarado, 6H); de 3,29 a 3,54 (m enmascarado, 2H); 4,31 (m ancho, 2H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,64 (d ancho, J = 8,0 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 8,19 (s, 1 H); 9,20 (m extendido, 2H); 10,85 (s, 1 H); 11,3 (s ancho, 1 H); 13,0 (m muy extendido, 1H).

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

Ejemplo 24

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



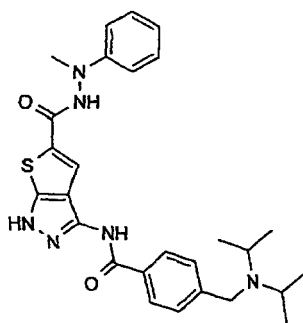
ES 2 332 606 T3

A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden sucesivamente 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio, y 121 μ L (1,11 mmoles) de N-metilanilina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 15 días y se vierte en hielo. Se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se lavan con disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 4 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 15 g (0,015-0,040 mm) eluyendo con diclorometano puro y con una mezcla diclorometano/metanol/amoniaco al 28% (12/3/0,5 en volúmenes) con un caudal de 10 mL/min. Las fracciones que contienen el producto esperado se juntan y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 11 mg de 4-[(metil-fenil-amino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida en forma de un polvo beige que funde a 242°C. LC-MS-DAD-ELSD: 511(+)=(M+H)(+).

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

Ejemplo 25

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



A una disolución de 200 mg (0,37 mmoles) de una mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo en 6 mL de dimetilformamida bajo argón, se añaden sucesivamente 27 mg (74 μ moles) de yoduro de tetrabutilamonio y 156 μ L (1,11 mmoles) de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 9 días, se añaden 220 μ L (1,56 mmoles) de diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 25°C durante 6 días. Se vierte en hielo y se extrae 2 veces con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y heptano. Los extractos orgánicos se juntan, se lavan con disolución salina concentrada saturada, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se disuelve en 4 mL de metanol y la disolución se introduce en un tubo para horno microondas. El tubo se tapa y la mezcla de reacción se irradia a una temperatura cercana a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. El resto se purifica mediante LC/MS preparativa (condiciones B). Se obtienen así 10 mg de 4-[(diisopropilamino)-metil]-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida; trifluoroacetato en forma de un polvo beige que funde de 170 a 182°C. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): para este lote, todas las señales son anchas con 1,27 a 1,42 (m, 12H); 3,18 (s, 3H); 3,70 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); de 6,71 a 6,88 (m, 3H); 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,70 (m, 2H); 8,17 (m, 3H); 8,55 (s, 1 H); 10,75 (s, 1 H); 11,3 (s, 1 H); 13,05 (s, 1 H).

La mezcla aproximadamente 70:30 de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y de 3-(4-clorometil-benzoilamino)-5-(N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazinocarbonil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo se describe en el ejemplo 11.

ES 2 332 606 T3

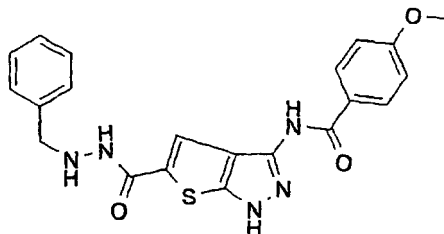
Ejemplo 26

Preparación de *N*-[5-(*N'*-Bencil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida

5

10

15



20

La *N*-[5-(*N'*-bencil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-metoxi-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 1. Rdt = 3%. SM: ES $m/z=422$ MH+ pico base. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 3,98 (s, 2H); 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H); 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,94 (s ancho, 1 H); 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 10,15 (s, 1 H); 10,95 (m extendido, 1H); 12,85 (m muy extendido, 1H).

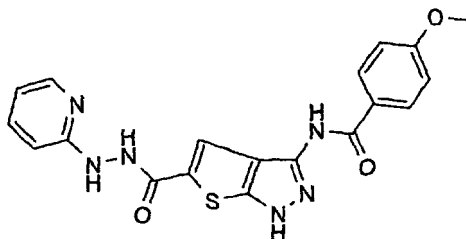
Ejemplo 27

25

Preparación de 4-Metoxi-*N*-[5-(*N'*-piridin-2-il-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-benzamida

30

35



40

La 4-metoxi-*N*-[5-(*N'*-piridin-2-il-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 1. Rdt = 56%. SM: IE $m/z=408$ M+. $m/z=300$ (M-C₅H₆N₃)⁺ $m/z=135$ C₈H₇O₂⁺ pico base. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm): 3,85 (s, 3H); 6,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,71 (m, 1H); 7,07 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,54 (m, 1H); de 8,03 a 8,12 (m, 3H); 8,20 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 10,5 (s, 1H); 11,0 (s, 1H); 12,9 (s, 1H).

45

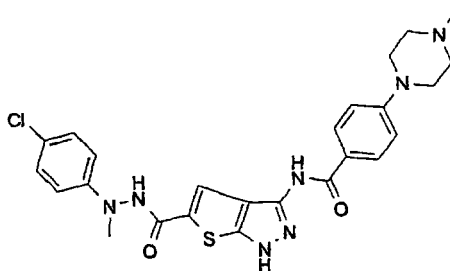
Ejemplo 28

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

50

55

60



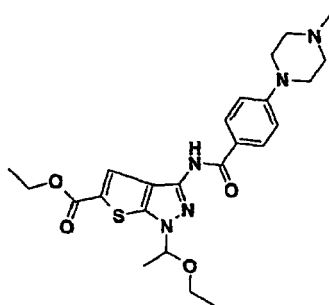
65

En un matraz de 20 mL seco bajo argón, se introducen 1-(1-etoxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,03 mmoles, 1 eq) y tolueno (5 mL). La suspensión se agita a una temperatura cercana a 0°C, y se añade gota a gota una disolución de trimetilaluminio (1,54 mL, 3 eq) para evitar subidas de la temperatura. Una vez ha terminado la adición, se deja con agitación durante 30 min a una temperatura

ES 2 332 606 T3

cercana a 25°C, y se añade una disolución de N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina (0,480 g, 3,09 mmoles, 3 eq). La mezcla de reacción se calienta a una temperatura cercana a 50°C hasta la desaparición total del producto de partida. Después de 2 h 30, se deja que vuelva a una temperatura cercana a 25°C, y se diluye la mezcla con acetato de etilo. Se le añaden algunas gotas de fosfato monopotásico hasta la finalización de la liberación gaseosa, y se deja con agitación durante 1 hora. Se evapora el disolvente y el resto se disuelve en una mezcla de diclorometano y de metanol. Se pone esta disolución directamente en gel de sílice para purificación mediante cromatografía eluyendo al principio con una mezcla metanol/diclorometano (10/90 en volúmenes). Intermedio etoxietilo: LC/MS RT = 3,41 min.; M+H+ 596,1, M-H-594,2. Después de evaporar, el sólido obtenido se pone directamente en 5 mL de tetrahidrofurano y 2 mL de ácido clorhídrico 5N a una temperatura cercana a 50°C. Se obtiene así la N-{5-[N'-(4-cloro-fenil)-N'-metil-hidrazino-carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (119 mg, 22% para las dos etapas). MS: ES m/z=524 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 2,23 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); 3,17 (s, 3H); de 3,25 a 3,33 (m parcialmente enmascarado, 4H); 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,00 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,97 (d ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 8,16 (s, 1 H); 10,8 (s, 1 H); 10,9 (m extendido, 1 H); 12,9 (m extendido, 1 H).

1-(1-Etoxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo



En un matraz de 500 mL bajo argón se pone 3-bromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo (10,9 g, 31 mmoles), 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (9 g, 41 mmoles, 1,3 eq), yoduro de cobre (I) (0,601 g, 3,1 mmoles, 0,1 eq), fosfato tripotásico (20,1 g, 94 mmoles, 3 eq) previamente pulverizado, y 70 mL de dioxano anhidro previamente desgasado con argón. A esta suspensión se añade con jeringa N,N'-dimetiletilendiamina (0,336 mL, 3,16 mmoles, 0,1 eq). La mezcla de reacción se calienta a una temperatura cercana a 110°C durante un periodo de 24 horas. El dioxano se evapora en vacío y el resto se diluye con acetato de etilo (300 mL) y 150 mL de agua. La fase orgánica se lava con 100 mL de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente de partida una mezcla diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes). Se obtiene así 1-(1-etoxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo (4,05 g, 27%) en forma de un aceite amarillo claro que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

El 3-bromo-1-(1-etoxi-etil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo se describe en el ejemplo 1.

N-(4-Cloro-fenil)-N-metil-hidrazina

Se pone la N'-bencidriliden-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina (1,5 g, 4,68 mmoles) en 20 mL de tetrahidrofurano con agitación. Se le añaden 5 mL de ácido clorhídrico 5N y se deja la disolución con agitación a una temperatura cercana a 50°C durante 16 horas. Se neutraliza la fase acuosa con sosa 5N y se extrae con acetato de etilo. El aceite obtenido después de la extracción se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente de partida una mezcla acetato de etilo/heptano (10/90 en volúmenes). Se obtiene así la N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina en forma de un aceite amarillo claro, 0,53 g (72%). (Rf = 0,48, AcOEt/heptano 20/80 (v/v)).

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

En un matraz de 20 mL previamente secado bajo argón se introducen N-bencidriliden-N'-(4-cloro-fenil)-hidrazina (0,2 g, 0,65 mmoles, 1 eq) y 3,2 mL de tetrahidrofurano. La disolución se enfría a una temperatura cercana a -10°C y se añade una disolución 0,5 M de hexametilbis-sililamido de potasio (1,43 mL, 1,1 eq). La disolución se oscurece, se deja con agitación a esta temperatura durante 30 min y se añade una disolución de yoduro de metilo en metil *terc*-butiléter (0,49 mL, 1,5 eq). Se deja que la mezcla vuelva a una temperatura cercana a 25°C y se deja con agitación durante 4 horas. Después de tratamiento con hidrógenocarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran a sequedad en vacío. El aceite residual se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo/heptano (10/90

ES 2 332 606 T3

en volúmenes). La N'-bencidriliden-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-hidrazina se obtiene con un rendimiento del 96% en forma de un sólido amarillo que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

5 *N*-Bencidriliden-*N'*-(4-cloro-fenil)-hidrazina

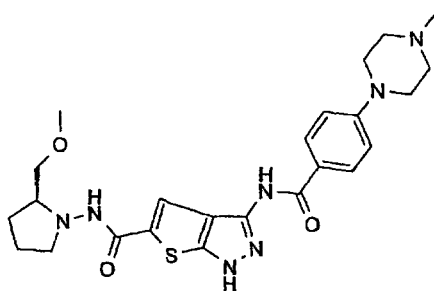
En un matraz de 500 mL, se ponen 260 mL de 2-metil-2-butanol que se desgasifica con argón durante 30 minutos. Una vez ha finalizado la desgasificación, se ponen en un matraz anexo seco bajo argón 60 mL de 2-metil-2-butanol, diacetato de paladio (II) (0,857 g, 1,27 mmoles, 0,025 eq) y el ligando MePHOS (0,928 g, 2,55 mmoles, 0,05 eq). Se deja con agitación durante 30 minutos a una temperatura cercana a 25°C. Por otro lado, en el matraz de 500 mL, se añaden 1,4-diclorobenceno (7,49 g, 1 eq) y sosa en polvo (2,85 g, 1,4 eq). El catalizador se transfiere al matraz de 500 mL que se calienta a una temperatura cercana a 100°C. Se finaliza mediante la adición de bencidriliden-hidrazina (10 g, 50,9 mmoles, 1 eq). Se deja con agitación la suspensión resultante que cambia de color rápidamente (rojo oscuro) hasta la desaparición total del halogenuro. Se evapora el disolvente a sequedad y se recoge el resto con diclorometano. El sólido se filtra sobre Celite®, y se lava abundantemente con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad en vacío. El resto se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando como eluyente de partida una mezcla acetato de etilo/heptano (10/90 en volúmenes). Se obtiene así la *N*-bencidriliden-*N'*-(4-cloro-fenil)-hidrazina (85%) en forma de un sólido amarillo ($R_f = 0,35$, AcOEt/Heptano 25/75 (v/v)).

4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzamida

En un matraz de 250 mL, se introducen 4-fluorobenzonitrilo (12 g, 99 mmoles, 1 eq) y 100 mL de DMF. A esta disolución, se añade *N*-metil piperazina (16 mL, 1,6 eq, 123 mmoles). La disolución naranja se calienta a una temperatura cercana a 90°C durante 15 horas. Se evapora el disolvente a sequedad y se diluye el resto con 500 mL de éter dietílico. La disolución se lava con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio (2 x 100 mL) y con una disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL). Después de evaporar, se utiliza el 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzonitrilo (sólido naranja, 10 g, 77%) sin más purificación en la etapa siguiente de hidrólisis. Se añade a una temperatura cercana a 0°C sobre una disolución de ácido sulfúrico al 98% (25 mL) y 5 mL de agua. Se calienta la disolución púrpura a una temperatura cercana a 100°C durante 8 horas. La disolución se enfría y se hidroliza vertiéndola en hielo. El pH se ajusta a 9-10 con sosa en pastillas. El precipitado obtenido se filtra y se lava abundantemente con agua y con tetrahidrofurano que solubiliza parcialmente el producto. Se decanta el agua. Después de evaporar a sequedad la fase orgánica, se obtiene un sólido que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla metanol/diclorometano (15/85 en volúmenes). Se obtiene así 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (8,7 g, 80%) en forma de un sólido blanco que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 29

Preparación de *N*-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxamida

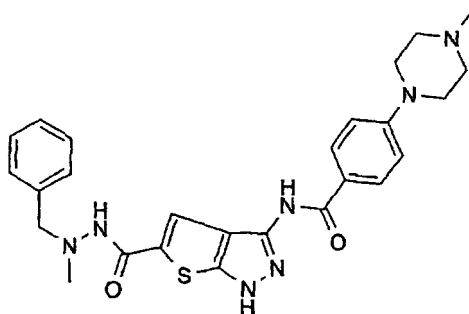


La *N*-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio etoxietilo RT = 2,62 min., M+H+ 571,1, M-H- 568,1; Producto final: Rdt = 33%. MS: ES $m/z=498$ MH+ pico base. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ en ppm): 1,58 (m, 1 H); de 1,70 a 1,87 (m, 2H); 2,00 (m, 1 H); 2,25 (s, 3H); 2,48 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,86 (m ancho, 1 H); de 2,98 a 3,36 (m extendido, 3H); 3,21 (s, 3H); 3,32 (m, 4H); 3,46 (m, 1H); 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,05 (s ancho 1H).

ES 2 332 606 T3

Ejemplo 30

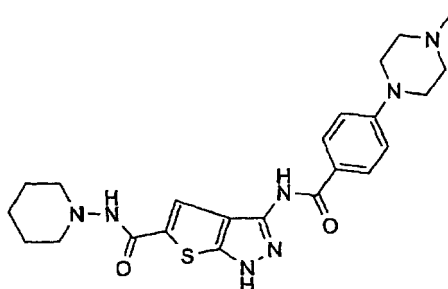
Preparación de *N*-[5-(*N'*-Bencil-*N'*-metil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



La *N*-[5-(*N'*-bencil-*N'*-metil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio etoxietilo RT = 3,19 min., M+H+ 576,1, M-H- 574,2. Producto final: Rdt = 16%. MS: ES m/z=504 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): las señales del espectro son anchas con una mezcla de rotámeros 60%-40%: 2,36 (s, 3H); de 2,54 a 2,72 (m, 7H); 3,36 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,89 (s, 1,2H); 3,98 (s, 0,8H); 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,16 a 7,45 (m, 5H); 7,89 (s, 0,6H); 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,08 (s, 0,4H); 8,85 (s, 0,4H); 9,58 (s, 0,6 H); 9,70 (m extendido, 0,4H); 10,7 (m extendido, 0,6H); 12,65 (m extendido, 0,4H); 12,85 (m extendido, 0,6H).

Ejemplo 31

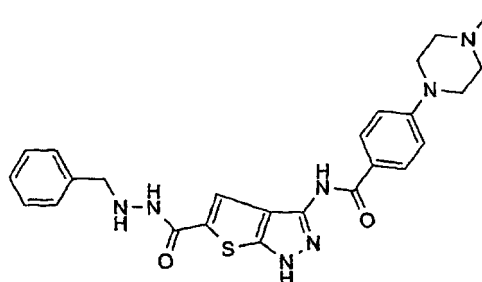
Preparación de *N*-(Piperidin-1-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxamid



La *N*-(piperidin-1-il)-3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-5-carboxamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio etoxietilo RT = 2,97 min., M+H+ 540,4, M-H- 538,2. Producto final: Rdt = 38%. SM: ES m/z=468 MH+ m/z-234,8 (M + 2H)₂+2 pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,55 (m ancho, 2H); 1,88 (m ancho, 4H); 2,87 (s, 3H); de 3,05 a 3,21 (m, 4H); de 3,43 a 3,59 (m, 6H); de 4,02 a 4,10 (m, 2H); 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,27 (s, 1H).

Ejemplo 32

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

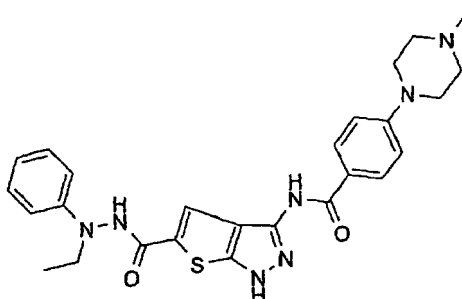


ES 2 332 606 T3

La N-[5-(N'-bencil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio etoxietilo RT = 3,10, MH+ 562,3, MH- 560,2. Producto final: Rdt = 13%. SM: ES m/z=490 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 2,23 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); 3,30 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,97 (d, J = 5,0 Hz, 2H); 5,37 (m, 1 H); 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H); de 7,92 a 7,98 (m, 3H); 10,1 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 10,8 (m muy extendido, 1 H); 12,9 (m muy extendido, 1H).

Ejemplo 33

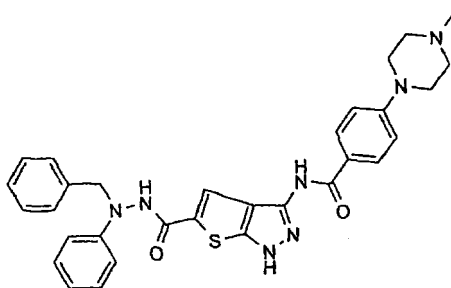
Preparación de N-[5-(N'-Etil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamid



La N-[5-(N'-etil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio etoxietilo: RT = 3,25 min., M+H+ 576,3, M-H- 574,1. Producto final: Rdt = 28%. SM: ES m/z=504 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,43 (m, 4H); 3,31 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,53 (q, J=7,0 Hz, 2H); 6,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,01 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 7,98 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 8,22 (s, 1H); 10,55 (s, 1H); 10,85 (m extendido, 1 H); 12,9 (m extendido, 1 H).

Ejemplo 34

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

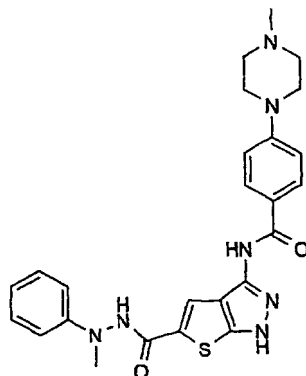


La N-[5-(N'-bencil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio etoxietilo: RT = 3,68 min., M+H+ 638,5. Producto final: Rdt = 8%. SM: ES m/z=566 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): todas las señales del espectro son anchas con 2,32 (s, 3H); 2,59 (m, 4H); 3,35 (m parcialmente enmascarado, 4H); 4,75 (s, 2H); 6,75 (t, J= 7,5 Hz, 1 H); 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,11 a 7,38 (m, 5H); 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,17 (s, 1 H); 10,8 (s, 1 H); 10,9 (m extendido, 1 H); 12,95 (m extendido, 1 H).

ES 2 332 606 T3

Ejemplo 35

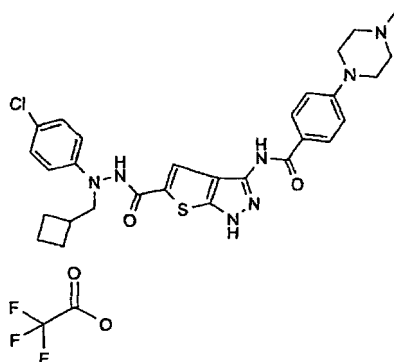
Preparación de *N*-[5-(*N'*-Metil-*N'*-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



La *N*-[5-(*N'*-metil-*N'*-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio etoxietilo: RT = 2,74 min., M+H+ 561,0. Producto final: Rdt = 22%. SM: ES m/z=490 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): todas las señales del espectro son anchas con 2,32 (s, 3H); 2,59 (m, 4H); 3,35 (m parcialmente enmascarado, 4H); 4,75 (s, 2H); 6,75 (t, J = 7,5 Hz, 1 H); 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,11 a 7,38 (m, 5H); 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,17 (s, 1 H); 10,8 (s, 1 H); 10,9 (m extendido, 1 H); 12,95 (m extendido, 1 H).

Ejemplo 36

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



La *N*-{5-[*N'*-(4-cloro-fenil)-*N'*-ciclobutilmetil-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio: etoxietilo RT = 4,20 min., M+H+ 650,1, M-H- 648,1. Producto final: Rdt = 2%. MS: ES m/z=578 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): De 1,71 a 1,88 (m, 3H); 2,03 (m, 1 H); 2,63 (m, 1 H); 2,85 (s, 3H); 3,14 (m ancho, 4H); de 3,47 a 3,56 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H); 4,07 (m ancho, 2H); 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,20 (s, 1H); 10,05 (m extendido, 1 H); 10,6 (s, 1 H); 10,95 (m extendido, 1H); 12,9 (m extendido, 1 H).

N-(4-Cloro-fenil)-*N*-ciclobutilmetil-hidrazina

La *N*-(4-Cloro-fenil)-*N*-ciclobutilmetil-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28

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

ES 2 332 606 T3

N'-Bencidriliden-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-ciclobutilmetil-hidrazina

Rf = 0,77, (AcOEt/heptano 30/70 (v/v)) (desprotección inmediata). La *N*-bencidriliden-*N'*-(4-cloro-fenil)-hidrazina se describe en el ejemplo 28.

5

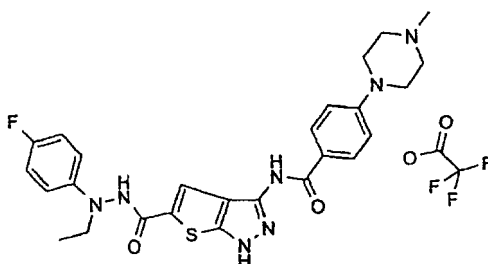
Ejemplo 37

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

10

15

20



La *N*-{5-[*N'*-etil-*N'*-(4-fluoro-fenil)-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. LC/MS intermedio etoxietilo RT = 3,20 min., M+H+ 594,2, M-H- 592,3. Producto final: Rdt = 16%. MS: ES m/z=522 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): observación de una mezcla de rotámeros 80%-20%: 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 2,4H); 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 0,6H); 2,87 (s, 3H); de 3,02 a 3,20 (m, 4H); de 3,35 a 3,59 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,50 (q parcialmente enmascarado, J = 7,0 Hz, 1,6H); 4,08 (m, 2H); 4,30 (q, J=7,0 Hz, 0,4H); 6,83 (dd, J = 4,5 y 9,0 Hz, 1,6H); de 7,00 a 7,17 (m, 4,4H); 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,17 (s, 0,2H); 8,21 (s, 0,8H); 9,67 (s, 0,2H); 9,77 (m extendido, 1 H); 10,55 (s, 0,8H); 10,95 (m, 1 H); 12,9 (m muy extendido, 1H).

25

30

N-Etil-*N*-(4-fluoro-fenil)-hidrazina

35

La *N*-Etil-*N*-(4-fluoro-fenil)-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28 Aceite amarillo claro, 0,32 g (30%).

N'-Bencidriliden-*N*-etil-*N*-(4-fluoro-fenil)-hidrazina

40

La *N'*-Bencidriliden-*N*-etil-*N*-(4-fluoro-fenil)-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28.

Sólido naranja, 1,9 g (86%), Rf = 0,64 (AcOEt/heptano 20/80 (v/v)).

45

N-Bencidriliden-*N'*-(4-fluoro-fenil)-hidrazina

La *N*-Bencidriliden-*N'*-(4-fluoro-fenil)-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28.

50

Sólido amarillo, rendimiento 54% (Rf = 0,33, AcOEt/Heptano 10/90 (v/v)), LC/MS MH+ 291,1, MH- 289,2.

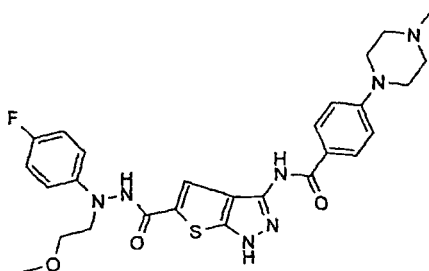
Ejemplo 38

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

55

60

65



ES 2 332 606 T3

La N-{5-[N'-(4-fluoro-fenil)-N'-(2-metoxi-etil)-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. Rdt = 45%. MS: ES m/z=552 MH+ pico base., RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 2,23 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); 3,27 (s, 3H); de 3,28 a 3,31 (m, 4H); 3,58 (m, 2H); 3,64 (m, 2H); 6,83 (dd, J = 4,5 y 9,0 Hz, 2H); de 6,98 a 7,06 (m, 4H); 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,21 (s ancho, 1 H); 10,7 (s, 1 H); 10,9 (m extendido, 1 H); 12,9 (m extendido, 1 H).

N-(4-Fluoro-fenil)-*N*-(2-metoxi-etil)-hidrazina

La *N*-(4-Fluoro-fenil)-*N*-(2-metoxi-etil)-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28.

0,57 g (60%). Rf = 0,10 (AcOEt/heptano 20/80 (v/v)), LC/MS RT = 4,18, MH 183,3.

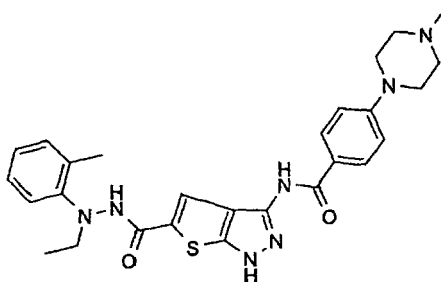
N'-Bencidriliden-*N*-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-metoxi-etil)-hidrazina

La *N'*-Bencidriliden-*N*-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-metoxi-etil)-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28.

1,2 g (66%). Rf = 0,26 (AcOEt/heptano 10/90 (v/v)). La *N*-bencidriliden-*N'*-(4-fluoro-fenil)-hidrazina se describe en el ejemplo 37.

Ejemplo 39

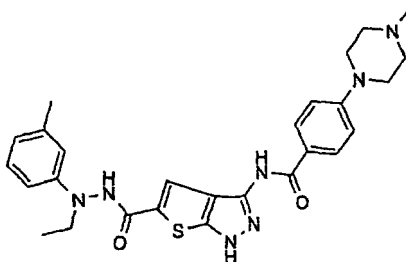
Preparación de *N*-[5-(*N'*-Etil-*N'*-*o*-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



La *N*-[5-(*N'*-etil-*N'*-*o*-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. Rdt = 14%; MS: ES m/z=518 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); de 3,23 a 3,33 (m parcialmente enmascarado, 6H); 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,12 a 7,17 (m, 2H); 7,29 (d, J=8,0 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 8,12 (s, 1 H); 10,2 (s, 1H); 11,0 (m extendido, 1 H); 12,9 (m muy extendido, 1H).

Ejemplo 40

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



La *N*-[5-(*N'*-etil-*N'*-*m*-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. Rdt = 18%. MS: ES m/z=518 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): observación de una mezcla de rotámeros 80%-20%: 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,24 (s, 2,4H); 2,28 (s, 0,6H); 2,44 (m, 4H); de 3,25 a 3,35 (m enmascarado, 4H); 3,52 (q, J=7,0 Hz, 2H); 6,57 (d, J = 7,5 Hz, 0,8H); de 6,59 a 6,66 (m, 1, 6H); 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 0,2H); de 6,81 a 6,87 (m, 0,4H); 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,08 (t, J = 7,5

ES 2 332 606 T3

Hz, 0,8H); 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 0,2H); 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,16 (s, 0,2H); 8,22 (0,8H); 9,62 (m extendido, 0,2H); 10,5 (s, 0,8H); 11,1 (m extendido, 1H); 12,9 (m extendido, 1H).

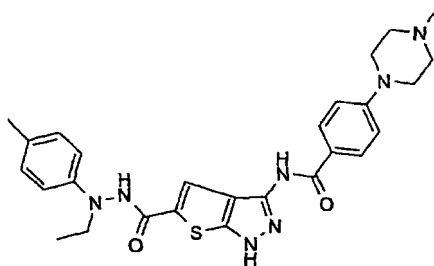
5 Ejemplo 41

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

10

15

20



25

La N-[5-(N'-etil-N'-m-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. Rdt = 3%. SM: ES m/z=518 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,45 (m, 4H); de 3,20 a 3,41 (m enmascarado, 4H); 3,49 (q, J=7,0 Hz, 2H); 6,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H); de 6,96 a 7,04 (m, 4H); 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,21 (s, 1 H); 10,45 (s, 1 H); 11,25 (m extendido, 1 H); 13,1 (m extendido, 1 H).

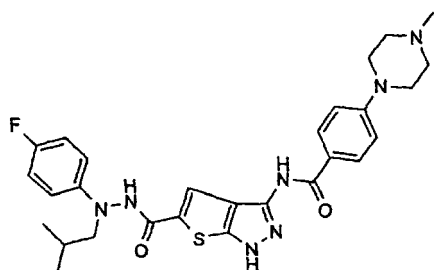
30 Ejemplo 42

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

35

40

45



50

La N-[5-[N'-(4-fluoro-fenil)-N'-isobutil-hidrazinocarbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. Rdt = 59%, SM: ES m/z=550 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H); 1,91 (m, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); de 3,24 a 3,34 (m parcialmente enmascarado, 6H); 6,81 (dd, J = 4,5 y 9,0 Hz, 2H); de 6,98 a 7,06 (m, 4H); 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,21 (s, 1 H); 10,6 (s, 1 H); 11,0 (m extendido, 1 H); 13,0 (m extendido, 1H).

55

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

La N-(4-Fluoro-fenil)-N-isobutil-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28.

60

Aceite incoloro, 0,62 g (82%). Rf = 0,34 (AcOEt/heptano 20/80 (v/v)), LC/MS RT = 2,48 min.

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

65

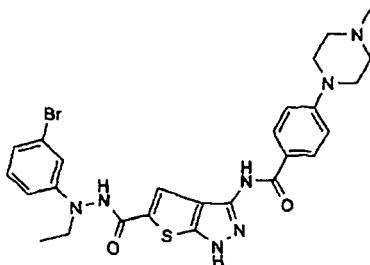
La N'-Bencidriliden-N-(4-fluoro-fenil)-N-isobutil-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28.

Sólido amarillo, 1,51 g (44%). Rf = 0,52 (acetona/heptano 3/97 (v/v)), LC/MS RT = 6,03 min., sin ionización. La N-bencidriliden-N-(4-fluoro-fenil)-hidrazina se describe en el ejemplo 37.

ES 2 332 606 T3

Ejemplo 43

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



La *N*-{5-[*N'*-(3-bromo-fenil)-*N'*-etil-hidrazinocarbonil]-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il}-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. Rdt = 5%. SM: ES $m/z=582$ MH⁺ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,44 (m, 4H); de 3,26 a 3,34 (m parcialmente enmascarado, 4H); 3,54 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 6,82 (dd, J=2,0 y 8,0 Hz, 1 H); 6,89 (dd, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); 6,92 (t, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,24 (s, 1H); 10,7 (s, 1H); 10,95 (m extendido, 1H); 12,95 (m extendido, 1 H).

N-(3-Bromo-fenil)-*N*-etil-hidrazina

La *N*-(3-Bromo-fenil)-*N*-etil-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28. Aceite incoloro, 2,80 g, cuantitativo. LC/MS RT = 2,70.

N'-Bencidriliden-*N*-(3-bromo-fenil)-*N*-etil-hidrazina

La *N'*-Bencidriliden-*N*-(3-bromo-fenil)-*N*-etil-hidrazina se prepara siguiendo el ejemplo 28.

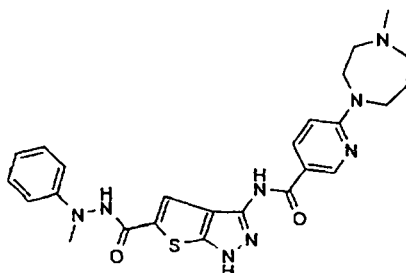
Sólido naranja, 13,5 g (80%). Rf = 0,46 (Et₂O/heptano 3/97 (v/v)).

N-Bencidriliden-*N'*-(3-bromo-fenil)-hidrazina

En un matraz de 250 mL, se pone el hidrocloreuro de (3-bromo-fenil)-hidrazina (10 g, 44 mmoles, 1 eq), benzo-fenona (8,14 g, 44 mmoles, 1eq), y etanol (100 mL). Se añaden 2 mL de ácido sulfúrico concentrado. La suspensión resultante se calienta a una temperatura cercana a 80°C. Después de 30 min a esta temperatura, la suspensión se convierte en una disolución. Se agita a esta temperatura durante 18 horas, y se concentra la disolución al 95%. El resto se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la disolución se concentra y el resto se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla éter/heptano (3/97 en volúmenes). Se obtienen así 15 g (95%) de *N*-bencidriliden-*N'*-(3-bromo-fenil)-hidrazina.

Ejemplo 44

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



ES 2 332 606 T3

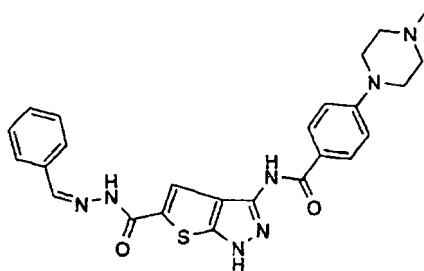
La 6-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(N'-metil-N'-fenil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-nicotinamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. MS: ES m/z=505 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm): 1,89 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,47 (m parcialmente enmascarado, 2H); 2,61 (m, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,80 (m, 2H); 6,71 (d, J=9,0 Hz, 1 H); 6,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,22 (m, 2H); 8,15 (dd parcialmente enmascarado, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,80 (d, J=2,5 Hz, 1 H); 10,75 (s, 1 H); 11,0 (m extendido, 1 H); 12,9 (m, extendido, 1 H).

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

En un matraz de 100 mL, se introducen 4-fluorobenzonitrilo (5 g, 41 mmoles, 1 eq) y 35 mL de dimetilformamida. A esta disolución, se añade N-metil homopiperazina (5,18 g, 45 mmoles, 1,1 eq). La disolución se calienta a una temperatura cercana a 90°C durante 36 horas, y el disolvente se evapora a sequedad. El resto se diluye con 150 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio. Después de evaporar, se purifica el aceite residual mediante cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente 0 - 10% metanol/diclorometano (Rf = 0,2, metanol/diclorometano 10/90 (v/v)). El 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzonitrilo (sólido amarillo) se pone directamente en una mezcla de 20 mL de ácido sulfúrico al 98% y de 2 mL de agua. Esta disolución naranja se calienta a una temperatura cercana a 100°C durante 18 horas, se enfría y se hidroliza vertiéndola sobre hielo. El pH se ajusta a 9-10 con sosa en pastillas. El precipitado amarillo obtenido se filtra y se lava abundantemente con agua y se seca en vacío. Se obtiene así 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzamida (3,7 g, 38%) en forma de un sólido amarillo que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 45

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



En un matraz de 5 mL seco bajo argón, se pone N-(5-hidrazinocarbonil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzamida (0,150 g, 0,318 mmoles, 1 eq), etanol (1 mL) y con jeringa benzaldehído (0,048 mL, 0,47 mmoles, 1,3 eq). Se añaden a la suspensión dos gotas de ácido clorhídrico 5N. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 50°C durante 3 horas, el disolvente se evapora y el resto se pone directamente en una columna de gel de sílice neutralizada. La elución se realiza con una mezcla metanol/diclorometano (10/90 en volúmenes). El producto obtenido se añade directamente a una mezcla de 1 mL de tetrahidrofurano y 0,5 mL de ácido clorhídrico 5N. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca. La N-[5-(benciliden-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida se obtiene en forma de un sólido blanco (0,029 g, 16%). MS: ES m/z=488 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO de, δ en ppm): 2,53 (s parcialmente enmascarado, 3H); 2,87 (m, 4H); 3,47 (m, 4H); 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H); de 7,39 a 7,49 (m, 3H); 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H); 8,28 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H).

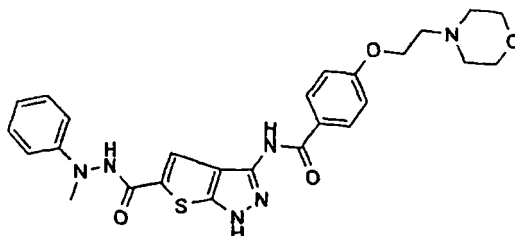
N-(5-hidrazinocarbonil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

En un matraz de 15 mL, se introducen 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,03 mmoles, 1 eq), etanol (2 mL) y se añade una disolución 1 M de hidrazina (3,09 mL, 3,09 mmoles) así como 2 mL de hidrazina monohidrato. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 5 horas, el disolvente se evapora y el resto se recoge en agua. El precipitado blanco se filtra, se lava con agua y se seca a una temperatura cercana a 80°C en vacío. Se obtiene así N-(5-hidrazinocarbonil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida (0,15 g, 49%), Rf = 0,32 (metanol/diclorometano 10/90 (v/v)), que se utiliza directamente en la etapa siguiente. El 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo puede obtenerse por desprotección de 1-(1-etoxi-etil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de etilo según el ejemplo 28.

ES 2 332 606 T3

Ejemplo 46

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



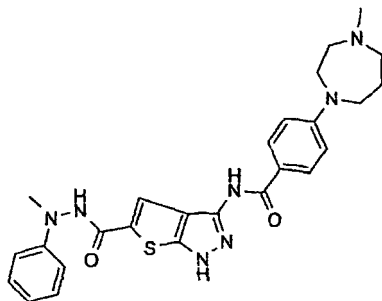
La *N*-[5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. (intermedio etoxietilo: LC/MS RT = 3,10 min., MH+ 593,5). La purificación del intermedio se realiza en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla metanol/diclorometano (10/90 en volúmenes). El tratamiento de la etapa de desprotección se efectúa de la manera siguiente: la mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con 5 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se basicifica con sosa 5*N* y se extrae de nuevo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Esta fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El sólido amarillo obtenido se tritura con heptano. Después de filtrar el sólido, éste se seca en vacío para proporcionar *N*-[5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzamida, 0,192 g (40% para dos etapas). SM: ES *m/z*=521 MH+ pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO *d*₆, δ en ppm): 2,48 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,58 (m, 4H); 4,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 6,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); de 7,00 a 7,10 (m, 3H); 7,22 (t ancho, *J* = 8,0 Hz, 2H); 8,05 (d ancho, *J* = 8,5 Hz, 2H); 8,16 (s ancho, 1 H); 10,75 (s ancho, 1 H); 10,9 (m muy extendido, 1 H); 12,9 (m muy extendido, 1H).

4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-benzamida

En un matraz de 250 mL, se introducen carbonato de potasio (15,1 g, 109 mmoles, 3 eq), acetonitrilo (73 mL) y 4-hidroxi-benzamida (5 g, 36,5 mmoles, 1 eq). La suspensión se agita durante 30 min antes de la adición del hidrócloruro de 4-(2-cloro-etil)-morfolina (8,82 g, 47 mmoles, 1,3 eq). A esta suspensión se añaden 10 mL de dimetilformamida y la mezcla se agita a una temperatura cercana a 40°C durante 16 horas. Se evapora el disolvente, se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 5*N* y se vuelve a extraer con diclorometano. Los fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran a sequedad en vacío. Se obtiene así 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-benzamida 2,17 g (23%) en forma de un sólido blanco que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 47

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



La 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-*N*-[5-(*N*'-metil-*N*'-fenil-hidrazinocarbonil)-1*H*-tieno[2,3-*c*]pirazol-3-il]-benzamida se prepara siguiendo el ejemplo 28. SM: IE *m/z*=503 M+. *m/z*=382 (M - C₇H₉N₂)⁺ *m/z*=217 C₁₂H₁₅N₃O⁺. pico base. RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO *d*₆, δ en ppm): 1,90 (m, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,45 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H); 3,59 (m, 2H); de 6,73 a 6,79 (m, 3H); 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 8,16 (s, 1 H); 10,7 (s, 1 H); 10,8 (m extendido, 1 H); 12,9 (m extendido, 1 H). La 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-benzamida se describe en el ejemplo 44.

ES 2 332 606 T3

Análisis por LC/MS

Los análisis LC/MS se realizaron utilizando un instrumento Micromass modelo LCT conectado a un instrumento HP 1100. La abundancia de los productos se midió mediante un detector de red de diodos HP G1315A en un intervalo de longitud de onda de 200-600 nm y un detector para la dispersión de la luz Sedex 65. La adquisición de los espectros de masas se realizó en un intervalo de 180 a 800 unidades de masa atómica. Los datos se analizaron utilizando el programa Micromass MassLynx. La separación se efectuó en una columna Hypersil Gold de Thermo C18, 50x3 mm, partículas de 3 μm eluyendo con un gradiente lineal de 5 a 95% de acetonitrilo que contiene 0,1% (v/v) de ácido fórmico en agua que contiene 0,1% (v/v) de ácido fórmico en 5 min con un caudal de 0,8 mL/min. El tiempo total de análisis, incluyendo el periodo de reequilibrio de la columna, es de 7 min. Los espectros de MS se realizaron mediante electropulverización (ES^+/ES^-) en un instrumento Platform II (Micromass). Se describen los principales iones observados.

15 *Purificación por LC/MS*

Los productos pueden purificarse por LC/MS utilizando un sistema Waters FractionLynx compuesto por una bomba de gradiente Waters modelo 600, una bomba de regeneración Waters modelo 515, una bomba de dilución Waters Reagent Manager, un inyector automático Waters modelo 2700, dos válvulas Rheodyne modelo LabPro, un detector de red de diodos Waters modelo 996, un espectrómetro de masas Waters modelo ZMD y un colector de fracciones Gilson modelo 204. El sistema está controlado por el programa informático Waters FractionLynx. Antes de la purificación, las muestras se preparan de la manera siguiente: cada muestra se solubiliza en dimetilsulfóxido a una concentración cercana a 60 mg/mL y se inyecta a razón de 1 mL por inyección.

25 *Método A*

La separación se efectúa alternativamente en dos columnas Waters Symmetry (C_{18} , 5 μM , 19 x 50 mm), estando una columna en curso de regeneración mediante una mezcla agua/acetonitrilo 95/5 (v/v) que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, mientras que la otra columna estaba en curso de separación. La elución de las columnas se realiza utilizando un gradiente lineal en 11 minutos de 20 a 95% de acetonitrilo que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, con un caudal de 10 mL/min. A la salida de la columna de separación el flujo del disolvente se divide por un sistema LC Packing Accurate: una milésima del efluente se diluye con metanol con un caudal de 0,5 mL/min y se envía hacia los detectores, a razón de 75% hacia el detector de red de diodos y los 25% restantes hacia el espectrómetro de masa. El resto del efluente (999/1.000) se envía hacia el colector de fracciones donde se elimina el flujo mientras que la masa del producto esperado no se detecte por el programa FractionLynx. Se proporcionan las fórmulas moleculares de los productos esperados al programa FractionLynx que pone en marcha la recogida del producto cuando la señal de masa detectada corresponde al ión $[\text{M}+\text{H}]^+$ y/o al $[\text{M}+\text{Na}]^+$. En ciertos casos, dependiendo de los resultados analíticos por LC/MS, cuando se ha detectado un ión intenso correspondiente a $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$, se proporciona también al programa FractionLynx el valor correspondiente a la mitad de la masa molecular calculada (PM/2). En estas condiciones, también se pone en marcha la recogida cuando se detectan la señal de masa del ión $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$ y/o $[\text{M}+\text{Na}+\text{H}]^{++}$. Los productos se recogen en tubos de vidrio tarados. Tras ser recogidos, se evaporan los disolventes en evaporadores centrífugos Savant AES 2000 o Genevac HT8 y las masas de los productos se determinan pesando los tubos tras la evaporación de los disolventes. Alternativamente, los disolventes se evaporan a sequedad en un evaporador giratorio en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Cada producto obtenido se analiza por LC/MS.

50 *Método A'*

La separación se efectúa de la misma manera que el método A, la elución de las columnas se efectúa con un gradiente lineal en 11 minutos de 5 a 95% de acetonitrilo que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, con un caudal de 10 mL/min.

55 *Método B*

La separación se efectúa en una columna Waters SunFire (C_{18} , 5 μM , 30x100 mm), La elución se realiza utilizando un gradiente lineal en 11 minutos de 5 a 95% de acetonitrilo que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, con un caudal de 30 mL/min. A la salida de la columna de separación, el flujo del disolvente se divide por un sistema LC Packing Accurate: una diezmilésima del efluente se diluye con metanol con un caudal de 1 mL/min y se envía hacia los detectores, a razón de 75% hacia el detector de red de diodos, y los 25% restantes hacia el espectrómetro de masa. El resto del efluente (9.999/10.000) se envía hacia el colector de fracciones donde se elimina el flujo mientras que la masa del producto esperado no se detecte por el programa FractionLynx. Se proporcionan las fórmulas moleculares de los productos esperados al programa FractionLynx que pone en marcha la recogida del producto cuando la señal de masa detectada corresponde al ión $[\text{M}+\text{H}]^+$ y/o al $[\text{M}+\text{Na}]^+$. En ciertos casos, dependiendo de los resultados de LC/MS analítica, cuando se ha detectado un ión intenso correspondiente a $[\text{M}+2\text{H}]^{++}$, se proporciona también al programa FractionLynx el valor correspondiente a la mitad de

ES 2 332 606 T3

la masa molecular calculada (PM/2). En estas condiciones, también se pone en marcha la recogida cuando se detectan la señal de masa del ión $[M+2H]^{++}$ y/o $[M+Na+H]^{++}$. Los productos se recogen en tubos de vidrio. Después de la recogida, los disolventes se evaporan, en un evaporador centrífugo Jouan RC1010. Alternativamente, los disolventes se evaporan a sequedad en un evaporador giratorio en vacío (2 kPa) a una temperatura cercana a 40°C. Cada producto obtenido se analiza por LC/MS.

Los restos secos se recogen con metanol y se evaporan de nuevo dando lugar a los productos secos en forma de polvo.

Método B'

La separación se efectúa de la misma manera que el método B, la elución de las columnas se efectúa con un gradiente lineal en 11 minutos de 10 a 95% de acetonitrilo que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético en agua que contiene 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, con un caudal de 30 mL/min.

Los productos según la invención pueden estar en forma no quirral, o racémica, o enriquecida en un estereoisómero, o enriquecida en un enantiómero; y opcionalmente pueden estar salificados.

Un producto según la invención podrá utilizarse para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular un cáncer.

La presente invención también se refiere a las composiciones terapéuticas que contienen un compuesto según la invención, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable según el modo de administración elegido. La composición farmacéutica puede presentarse en forma sólida, líquida o de liposomas.

Entre las composiciones sólidas pueden citarse los polvos, las cápsulas, los comprimidos. Entre las formas orales también se pueden incluir las formas sólidas protegidas frente al medio ácido del estómago. Los soportes utilizados para las formas sólidas están constituidos principalmente por soportes minerales como fosfatos, carbonatos o soportes orgánicos como lactosa, celulosas, almidón o polímeros. Las formas líquidas están constituidas por disoluciones, suspensiones o dispersiones. Contienen como soporte dispersivo bien agua, bien un disolvente orgánico (etanol, NMP u otros) o mezclas de agentes tensioactivos y disolventes o de agentes complejantes y disolventes.

Las formas líquidas serán preferentemente inyectables y, por ello, tendrán una formulación aceptable para dicha utilización.

Las vías aceptables de administración por inyección incluyen las vías intravenosa, intraperitoneal, intramuscular y subcutánea, prefiriéndose la vía intravenosa.

La dosis administrada de los compuestos de la invención será adaptada por el médico en función de la vía de administración del paciente y del estado de este último.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o mezclados con otros compuestos anticancerosos. Entre las posibles asociaciones se pueden citar:

- los agentes alquilantes y principalmente ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida, clorambucilo, busulfán, tio-tepa, prednimustina, carmustina, lomustina, semustina, esteptozotocina, decarbazina, temozolomida, pro-carbazina y hexametilmelamina
- los derivados del platino como principalmente cisplatino, carboplatino u oxaliplatino
- los agentes antibióticos como principalmente bleomicina, mitomicina, dactinomicina
- los agentes antimicrotubulares como principalmente vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, taxoides (paclitaxel y docetaxel)
- las antraciclina como principalmente doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, mitoxantrona, losoxantrona
- los agentes inhibidores de las topoisomerasas de los grupos I y II tales como etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecán, topotecán y tomudex
- las fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo, UFT, floxuridina
- los análogos de citidina tales como la 5-azacitidina, citarabina, gemcitabina, 6-mercaptomurina, 6-tioguanina

ES 2 332 606 T3

- los análogos de adenosina tales como pentostatina, citarabina o fosfato de fludarabina
- el metotrexato y el ácido folínico
- las enzimas y diversos compuestos tales como L-asparaginasa, hidroxiurea, ácido trans-retinoico, suramina, dexrazoxano, amifostina, herceptina así como las hormonas estrógenas, andrógenas
- los agentes antivasculares tales como los derivados de combretastatina o de colchicina y sus profármacos.

Es posible igualmente asociar a los compuestos de la presente invención un tratamiento con radiaciones. Estos tratamientos se pueden administrar de manera simultánea, separada o secuencial. El médico adaptará el tratamiento en función de la enfermedad a tratar.

La progresión del ciclo celular está dirigida frecuentemente por las quinasas dependientes de ciclina (CDK) que se activan por una interacción con proteínas que pertenecen a la familia de las ciclinas, activación que termina por la fosforilación de sustratos y finalmente por la división celular. Además, los inhibidores endógenos de las CDK que se activan (familia de INK4 y de KIP/CIP) regulan de manera negativa la actividad de las CDK. El crecimiento de las células normales se debe a un equilibrio entre los activadores de las CDK (las ciclinas) y los inhibidores endógenos de las CDK. En numerosos tipos de cánceres, se ha descrito la expresión o la actividad aberrante de varios de estos reguladores del ciclo celular.

La ciclina E activa la quinasa Cdk2 que actúa entonces para fosforilar la proteína pRb (proteína del retinoblastoma) que resulta en una acción en la división celular irreversible y una transición hacia la fase S (PL Toogood, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6); 487-498. La quinasa CDK2 y puede que CDK3 son necesarias para la progresión en la fase G1 y la entrada en la fase S. Durante la formación del complejo con la ciclina E, mantienen la hiperfosforilación de pRb para facilitar la progresión de la fase G1 a la fase S. En los complejos con la ciclina A, CDK2 juega un papel en la inactivación de E2F y es necesaria para la realización de la fase S (TD. Davies *et al.* (2001) Structure 9, 389-3).

El complejo CDK1/ciclina B regula la progresión del ciclo celular entre la fase G2 y la fase M. La regulación negativa del complejo CDK/Ciclina B impide a las células normales entrar en la fase S hasta que la fase G2 se haya completado correctamente y completamente. (K.K. Roy y E.A. Sausville Current Pharmaceutical Design, 2001, 7,1669-1687.

Existe un nivel de regulación de la actividad de las CDK. Los activadores de quinasas dependientes de ciclina (CAK) tienen una acción positiva de regulación de las CDK. CAK fosforila las CDK en el resto treonina para rendir la enzima diana totalmente activa.

La presencia de defectos en las moléculas que intervienen en el ciclo celular supone la activación de las CDK y la progresión del ciclo, siendo normal querer inhibir la actividad de las enzimas CDK para bloquear el crecimiento celular de las células cancerosas.

Numerosas proteínas implicadas en la segregación de los cromosomas y en el ensamblaje del huso se han identificado en la levadura y en drosophila. La desorganización de estas proteínas conduce a la no segregación de los cromosomas y a husos monopolares o desorganizados. Entre estas proteínas, determinadas quinasas, como *Aurora* y *Ipl1*, que provienen respectivamente de drosophila y de *S. cerevisiae*, son necesarias para la segregación de los cromosomas y la separación del centrosoma. Un análogo humano de *Ipl1* de levadura se ha clonado y caracterizado recientemente por diferentes laboratorios. Esta quinasa, denominada Aurora 2, STK15 o BTAK pertenece a la familia de las quinasas de serina/treonina. Bischoff *et al.* han mostrado que Aurora 2 es un oncogén, y que está amplificada en los cánceres colorrectales humanos (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Ésta también se ha ejemplificado en los cánceres que implican tumores epiteliales tales como cáncer de mama.

Tie-2 (TEK) es un miembro de una familia de receptores con tirosina quinasa, específico de las células endoteliales. Tie2 es el primer receptor con actividad tirosina quinasa del que se conoce a la vez el agonista (angiopoyetina 1 o Ang1) que estimula la autofosforilación del receptor y la señalización celular [S.

Davis *et al* (1996) Cell 87, 1161-1169] y el antagonista (angiopoyetina 2 o Ang2) [P.C. Maisonpierre *et al.* (1997) Science 277, 55-60]. La angiopoyetina 1 puede tener un efecto sinérgico con VEGF en los últimos estadios de la neoangiogénesis [Asahara T. Circ. Res. (1998) 233-240]. Los experimentos de inactivación génica y las manipulaciones transgénicas de la expresión de Tie2 o de Ang1 dan lugar a animales que presentan defectos en la vascularización [D.J. Dumont *et al* (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909 y C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]. La unión de Ang1 a su receptor da lugar a la autofosforilación del dominio quinasa de Tie2 que es esencial para la neovascularización así como para el reclutamiento y la interacción de los vasos con los pericitos y las células musculares lisas; estos fenómenos contribuyen a la maduración y a la estabilidad de los vasos recién formados [P.C. Maisonpierre *et al* (1997) Science 277, 55-60]. Lin *et al* (1997) J. Clin. invest. 100, 8: 2072-2078 y Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834, han mostrado una inhibición del crecimiento y de la vascularización tumoral, así como una disminución de las metástasis de pulmón, durante las infecciones adenovirales o inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelos de xenoinjertos de tumor de mama y melanoma.

Los inhibidores de Tie2 se pueden utilizar en situaciones en las que se produce una neovascularización de manera inapropiada (es decir, en retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, neovascularización crónica debida a degeneración macular, artritis reumatoide, hemoangioma infantil y cánceres).

5 *FAK* es una tirosina quinasa citoplasmática que juega un papel importante en la transducción de la señal transmitida por las integrinas, familia de receptores heterodiméricos de la adhesión celular. *FAK* y las integrinas se colocan en estructuras de la perimembrana denominadas placas de adhesión. Se ha mostrado en numerosos tipos celulares que la activación de *FAK* así como su fosforilación en restos tirosina y en particular su autofosforilación en la tirosina 397, eran dependientes de la unión de las integrinas a sus ligandos extracelulares y, por lo tanto, inducidas durante la adhesión celular [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442, (1992)]. La autofosforilación en la tirosina 397 de *FAK* representa un lugar de unión para otra tirosina quinasa, Src, mediante su dominio SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14:1680-1688. 1994; Xing *et al.* Mol. Cell. Biol. 5:413-421. 1994]. Src puede entonces fosforilar *FAK* en la tirosina 925, incorporando así la proteína adaptadora Grb2 e induciendo en determinadas células la activación de la vía ras y MAP Quinasa implicada en el control de la proliferación celular [Schlaepfer *et al.* Nature; 372: 786-791. 1994; Schlaepfer *et al.* Prog. Biophys. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer y Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. La activación de *FAK* también puede inducir la vía de señalización jun quinasa NH2-terminal (JNK) y resultar en la progresión de las células hacia la fase G1 del ciclo celular [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol.145:1461-1469. 1999]. La fosfatidilinositol 3-OH-quinasa (PI3-quinasa) se une también a *FAK* en la tirosina 397 y esta interacción podría ser necesaria para la activación de la PI3-quinasa [Chen y Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152, 1994; Ling *et al.* J. Cell. Biochem. 73:533-544. 1999]. El complejo *FAK*/Src fosforila diferentes sustratos como la paxilina y p130CAS en los fibroblastos [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613, 1996].

Los resultados de numerosos estudios sostienen la hipótesis de que los inhibidores de *FAK* podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer. Los estudios han sugerido que *FAK* puede jugar un papel importante en la proliferación y/o la supervivencia celular *in vitro*. Por ejemplo, en las células CHO, algunos autores han demostrado que la sobreexpresión de p125FAK da lugar a una aceleración de la transición G1 a S, sugiriendo que p125FAK favorece la proliferación celular [Zhao J.-H *et al.* J. Cell Biol.143:1997-2008. 1998]. Otros autores han mostrado que las células tumorales tratadas con oligonucleótidos anti-sentido de *FAK* pierden su adhesión y entran en apoptosis (Xu *et al.* Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). También se ha demostrado que *FAK* promueve la migración de las células *in vitro*. Así, los fibroblastos deficientes en la expresión de *FAK* (ratón con inactivación génica para *FAK*) presentan una morfología redondeada y deficiencias en la migración celular en respuesta a señales quimiotácticas y estos defectos se suprimen mediante una reexpresión de *FAK* [D. J. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112: 2677-91. 1999]. La sobreexpresión del dominio C-terminal de *FAK* (FRNK) bloquea el estiramiento de las células adherentes y reduce la migración celular *in vitro* [Richardson A. y Parsons J. T. Nature. 380: 538-540. 1996]. La sobreexpresión de *FAK* en las células CHO, COS o en células de astrocitoma humano favorece la migración de las células. La implicación de *FAK* en la promoción de la proliferación y de la migración de las células en numerosos tipos celulares *in vitro*, sugiere el papel potencial de *FAK* en los procesos neoplásicos. Un estudio reciente ha demostrado efectivamente el aumento de la proliferación de las células tumorales *in vivo* después de la inducción de la expresión de *FAK* en células de astrocitoma humano [Cary L. A. *et al.* J. Cell Sci. 109:1787-94. 1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. Además, estudios inmunohistoquímicos de biopsias humanas han demostrado que *FAK* estaba sobreexpresada en los cánceres de próstata, mama, tiroides, colon, melanoma, cerebro y pulmón, estando el nivel de expresión de *FAK* directamente correlacionado con los tumores que presentan el fenotipo más agresivo [Weiner T. M. *et al.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993; Owens *et al.* Cancer Research. 55: 2752-2755. 1995; Maung K. *et al.* Oncogene. 18: 6824-6828. 1999; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

55 *KDR* (Kinase Insert Domain Receptor), también llamado VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), se expresa únicamente en las células endoteliales. Este receptor se fija al factor de crecimiento angiogénico VEGF, y ejerce así de mediador de una señal transduccional a través de la activación de su dominio quinasa intracelular. La inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de angiogénesis en presencia de VEGF exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor: factor de crecimiento vascular endotelial) (Strawn *et al.*, Cancer Research, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Este proceso se ha demostrado principalmente mediante mutantes VEGF-R2 (Millauer *et al.*, Cancer Research, 1996, vol. 56, p.1615-1620). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica de VEGF. Consecuentemente, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa de VEGF-R2 debería demostrar poca toxicidad.

Además de este papel fundamental en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de la quimioterapia y de la radioterapia, subrayando la sinergia potencial de los inhibidores de *KDR* con otros agentes (Lee *et al.* Cancer Research, 2000, vol. 60, p.5565-5570).

Protocolos experimentales de los ensayos bioquímicos

1. Aurora 1 y Aurora 2

El efecto inhibitorio de los compuestos frente a las quinasas Aurora 1 y Aurora 2 se determina mediante un ensayo enzimático utilizando una detección de radiactividad.

ES 2 332 606 T3

La actividad quinasa de Aurora 1 y Aurora 2 se evalúa mediante la fosforilación del sustrato Numa-histidina en presencia de ATP marcado radiactivamente ($[^{33}\text{P}]\text{ATP}$) utilizando placas de 96 pocillos Flash plate en las que el quelato de níquel está fijado a la superficie de la microplaca. La cantidad de fosfato ^{33}P incorporada al sustrato NuMA es proporcional a la actividad de la enzima Aurora 1 o Aurora 2.

5

Proteínas

Las proteínas se producen en el laboratorio de producción de proteínas del grupo Sanofi-Aventis.

10 Aurora 1: complejo recombinante Aurora-B/INCENP-C3, purificado hasta aproximadamente el 50% cuyo extremo N-terminal de Aurora-B se ha marcado con histidina.

Aurora 2: proteína recombinante completa que comprende una cola de histidina en el extremo N-terminal, se ha expresado en *E. coli* y se ha purificado como máximo un 82%.

15

NuMA (proteína Nuclear que se asocia con el aparato mitótico): fragmento de 424 aminoácidos, expresado en *E. coli* cuyo extremo N-terminal se ha marcado con histidina y se utilizó como sustrato para las dos enzimas Aurora.

Protocolo

20

Las microplacas utilizadas son las placas Flash-Plate, 96 pocillos, quelato de níquel (Perkin Elmer, modelo SMP107).

25 Los productos a evaluar se incuban en un volumen de reacción de 100 μl por pocillo, en presencia de 10 nM de Aurora 1 o Aurora 2, 500 nM de sustrato NuMA en un tampón compuesto por 50 mM de Tris/HCl (pH 7,5), NaCl 50 mM, MgCl_2 5 mM (Aurora-B) o MgCl_2 10 mM (Aurora-A) y 1 mM de DTT, a 37°C.

30 En cada pocillo, se distribuyen 80 μl del tampón de incubación enzima/sustrato y 10 μl del producto a evaluar, en concentraciones variables. La reacción se inicia mediante la adición de 1 μM de ATP final que contiene 0,2 μCi de $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ (10 μl). Después de 30 minutos de incubación, la reacción se para por la simple eliminación del tampón de reacción y cada pocillo se lava dos veces con 300 μl de tampón Tris/HCl. La radiactividad se mide en cada pocillo mediante un contador de centelleo, modelo Packard, Top count.

35 La actividad enzimática control de Aurora se expresa en número de cuentas por minuto obtenido a los 30 minutos después de restar el ruido de fondo (mezcla de reacción que no contiene enzima). La evaluación de los diversos productos ensayados se expresa en porcentaje de inhibición de la actividad Aurora respecto al control.

2. *CDK2/ciclina E*

40 *Purificación del complejo CDK2/CiclinaE-(His)₆ mediante IMAC (Cromatografía de Afinidad con Metal Inmovilizado)*

Se utilizan dos baculovirus recombinantes que contienen las secuencias humanas que codifican respectivamente CDK2 y la CiclinaE (ésta última contiene una etiqueta hexa-histidina en el extremo C terminal) para co-infectar células de insecto Sf21. Dos a tres días después del inicio de la co-infección, las células se recogen mediante centrifugación y se conservan a -40°C hasta su utilización. Después de descongelar y de lisar las células mecánicamente, se purifica el complejo presente en el sobrenadante del lisado mediante cromatografía de afinidad sobre Níquel (IMAC), y se conserva a -80°C.

50 *Ensayo Flashplate CDK2/CiclinaE en formato de 96 pocillos*

Se utiliza un formato en placas de 96 pocillos recubiertos con estreptavidina para ensayar la actividad de los compuestos sobre la actividad quinasa de CDK2/Ciclina E.

55 Para realizar este ensayo, se solubiliza el sustrato peptídico biotinilado, fragmento de la proteína pRb, (biotinil-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKGSTTR-OH), a la concentración 1 mM en el tampón quinasa (HEPES/NaOH 50 mM, NaCl 1 mM, MgCl_2 5 mM, pH 7,5) con el fin de constituir una disolución madre que se conserva a -20°C en forma de alícuotas de 110 μl . El día del experimento, se descongela una alícuota de esta disolución y se diluye en tampón quinasa que contiene 1 mM de Ditiotreitól y se añade inmediatamente tampón con el fin de obtener una concentración 14,3 μM . Se añaden 70 μl de esta disolución a cada pocillo de la Flashplate con el fin de obtener una concentración final del sustrato de 10 μM cuando la reacción enzimática se realiza en un volumen final de medio de reacción de 100 μl (véase a continuación).

65 Las diluciones intermedias de inhibidores (productos de la invención) a diferentes concentraciones se preparan en DMSO a partir de disoluciones madre 10 mM en tubos independientes. De esta manera, se realizan diluciones 1.000 μM , 333,3 μM , 111,1 μM , 37,03 μM , 12,35 μM , 4,11 μM y 1,37 μM . Se transfiere un μl de cada una de estas disoluciones (ó 1 μl de DMSO para los controles) a los pocillos de la placa de ensayo.

ES 2 332 606 T3

A cada pocillo, se añaden 19 μl de una disolución de una mezcla de trifosfato de adenosina (ATP) y ATPy^{33}P en el tampón quinasa a la concentración 5,26 μM de ATP total y de 52,6 $\mu\text{Ci/ml}$ de ^{33}P . La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 10 μl por pocillo de una disolución de CDK2/Ciclina E 200 nM en el tampón quinasa que contiene 1 mM de ditioneitol (ó 10 μl de tampón quinasa que contiene 1 mM de ditioneitol para los blancos de la reacción).

Después de la adición de cada uno de los reactivos, el volumen final de cada pocillo es 100 μl , la concentración final del sustrato es 10 μM , las concentraciones finales de los inhibidores son 10 μM , 3,33 μM , 1,11 μM , 0,37 μM , 0,123 μM , 0,041 μM y 0,014 μM (según la concentración de la dilución intermedia), la concentración final de ATP es 1 μM , la cantidad final de ^{33}P es 1 $\mu\text{Ci/pocillo}$, y la concentración final del complejo CDK2/Ciclina E es 20 nM.

Después de la adición de todos los reactivos, la placa de ensayo se incuba a 30°C con agitación orbital a 650 rpm.

Quando se termina la incubación, la placa se lava tres veces con 300 μl por pocillo de PBS (Phosphate Buffered Saline, pH=7,4 sin calcio ni magnesio, referencia 10010-015, Gibco BRL). La incorporación de ^{33}P en el péptido se cuantifica mediante conteo por centelleo con un contador Packard Topcount.NXT. La actividad inhibitora de los productos de la invención se evalúa midiendo la concentración del inhibidor que produce una disminución de la actividad enzimática del 50% (CI50).

3. Tie2

La secuencia codificante de Tie2 humano que corresponde a los aminoácidos del dominio intracelular 776-1124 se generó por PCR utilizando el ADNc aislado de placenta humana como modelo. Esta secuencia se introdujo en un vector de expresión *baculovirus* pFastBacGT en forma de proteína de fusión GST.

El efecto inhibitor de las moléculas se determina en un ensayo de fosforilación de PLC por Tie2 en presencia de GST-Tie2 purificado hasta aproximadamente 80% de homogeneidad. El sustrato se compone de los fragmentos SH2-SH3 de la PLC expresada en forma de proteína de fusión GST.

La actividad quinasa de Tie2 se mide en un tampón MOPS 20 mM pH 7,2, que contiene MgCl_2 10 mM, MnCl_2 10 mM, DTT 1 mM, glicerofosfato 10 mM. En una placa de 96 pocillos FlashPlate mantenida sobre hielo, se deposita una mezcla de reacción compuesta por 70 μl de tampón quinasa que contiene 100 ng de enzima GST-Tie2 por pocillo. A continuación, se añaden 10 μl de la molécula a ensayar diluida en DMSO a una concentración de 10% como máximo. Para una concentración dada, cada medida se efectúa por cuadruplicado. La reacción se inicia añadiendo 20 μl de disolución que contiene 2 μg de GST-PLC, 2 μM de ATP frío y 1 μCi de $^{33}\text{P}[\text{ATP}]$. Después de 1 hora de incubación a 37°C, la reacción se detiene añadiendo 1 volumen (100 μl) de EDTA 200 mM. Después de eliminar el tampón de incubación, los pocillos se lavan tres veces con 300 μl de PBS. La radiactividad se mide en un MicroBeta1450 Wallac.

La inhibición de la actividad Tie2 se calcula y expresa en porcentaje de inhibición respecto de la actividad control determinada en ausencia de compuesto.

Actividad de los productos preparados

La actividad de los productos se determinó midiendo la inhibición de la actividad de Aurora 1, Aurora 2, CDK2 y Tie2. Los resultados se proporcionan en la tabla 1, siguiente (CI50, nM):

Ejemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
1	8	8	177	117
2	9	9	97	92
3	31	45	471	192
4	6	28	508	115.
5	33	28	664	75
6	14	20	579	230
7	16	17	428	186
8	29	8	134	252
9	131	157	65	820

ES 2 332 606 T3

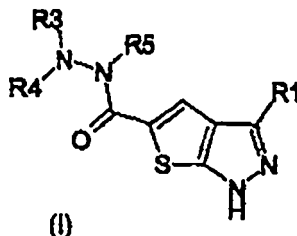
	Ejemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
5	10	102	46	92	367
	11a	178	31	156	520
10	11b	216	73	77	704
	12a	128	31	126	564
15	12b	151	68	40	218
	13a	141	23	151	679
20	13b	182	85	49	324
	14a	158	19	166	737
25	14b	148	44	46	425
	15a	114	12	210	623
30	15b	329	37	82	393
	16a	992	301	942	3.213
35	16b	936	606	301	2.007
	17a	59	7	175	482.
40	17b	335	35	93	230
	18a	122	14	181	624
45	18b	287	50	96	388
	19	304	26	239	888
50	20a	190	70	347	842
	20b	155	75	109	369
55	21a	55	14	122	430
	21b	160	34	82	301
60	22a	147	81	717	2.212
	22b	956	762	703	3.190
65	23a	199	65	143	431

ES 2 332 606 T3

	Ejemplo	Aurora 1	Aurora 2	CDK2	Tie2
5	23b	259	101	138	543
	24	288	49	1.486	1.027
10	25	249	25	317	328
	26	42	23	75	175
15	27	51	31	669	294
	28	6	2	132	106
20	29	28	11	585	163
	30	12	6	221	128
25	31	96	26	275	3.063
	32	25	4	109	38
30	33	13	5	100	8
	34	13	5	1.581	38
35	35	4	4	121	29
	36	9	5	1.924	6
40	37	32	20	54	56
	38	21	4	214	58
45	39	15	27	53	22
	40	11	17	105	25
50	41	15	25	294	44
	42	24	6	1.122	61
55	43	5	1	32	8
	44	21	6	201	107
60	45	33	21	146	29
	46	12	6	100	275
65	47	8	5	289	75

REIVINDICACIONES

1. Producto, **caracterizado** porque responde a la fórmula general (I) siguiente:



en la que:

20 (i) R1 se selecciona independientemente del grupo constituido por -NHCO(R2), -NHCONH(R2), -NHCOO(R2), en el que R2 se selecciona independientemente del grupo constituido por -H, -alquilo(C₁-C₂₄), -cicloalquilo(C₃-C₉), -cicloalquileno(C₃-C₉), heterocicloalquilo, heterocicloalquileno, arilo, heteroarilo, -alquil(C₁-C₄)-arilo, -alquil(C₁-C₆)-heteroarilo, -aril-alquilo(C₁-C₈), -heteroaril-alquilo(C₁-C₆), sustituidos opcionalmente;

25 (ii) Cada uno de R3, R4, y R5 se selecciona independientemente del grupo constituido por -H, -alquilo(C₁-C₈), -alquil(C₁-C₆)-arilo, -alquil(C₁-C₆)-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, sustituidos opcionalmente,

30 o bien [(R3 y R4) o (R3 y R5)] se unen entre sí para formar un heterociclo mono o bicíclico, saturado o insaturado, que comprende de 2 a 10 eslabones carbonados y de 1 a 5 heteroátomos elegidos entre N, O, y S, sustituido opcionalmente, o para formar un grupo N=CH. arilo, estando dicho arilo sustituido opcionalmente.

2. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R5 es H.

35 3. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R4 es H.

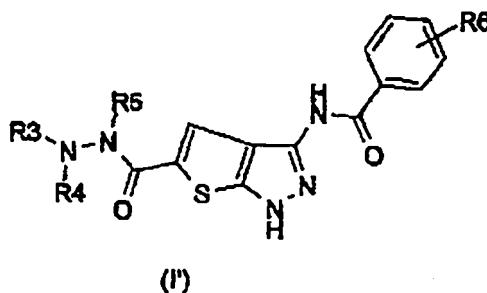
4. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R4 es metilo o etilo.

40 5. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R3 y R4 forman con el nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 5 a 6 eslabones que contiene además llegado el caso un átomo de N, O, o S, sustituidos opcionalmente.

45 6. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R1 es NHCO(R2), siendo R2 tal como se ha definido en la reivindicación 1.

7. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R3 es arilo o heteroarilo, -alquil(C₁-C₆)-arilo o -alquil(C₁-C₆)-heteroarilo, sustituido opcionalmente.

50 8. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque responde a la fórmula (I')



65 en la que:

- Cada uno de los grupos R3, R4, y R5 son tales como se han definido en las reivindicaciones 1 a 7,

ES 2 332 606 T3

- R₆ se elige entre el grupo constituido por halógeno, alquilo(C₁-C₃)-NR₇R₈, alcoxi(C₁-C₆), alquilo(C₀-C₃)-heterociclo, alquilo(C₀-C₃)-arilo, alquilo(C₀-C₃)-heteroarilo, alquilo(C₀-C₃)-cicloalquilo, en el que los ciclos están sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes alquilo(C₁-C₃), halógeno, alcoxi, y en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo constituido por -H, alquilo(C₀-C₃), arilo, alquilo(C₁-C₃)-N-[alquilo(C₀-C₃)]₂.

5

9. Producto según la reivindicación 8, **caracterizado** porque R₆ está en posición 3 ó 4.

10

10. Producto según la reivindicación 9, **caracterizado** porque R₆ es alquilo(C₀-C₃)-heterociclo, estando dicho heterociclo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes alquilo(C₁-C₃), halógeno, alcoxi.

15

12. Producto según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se elige entre

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

20

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

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

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

25

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

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

4-Metoxi-N-[6-N'-*o*-tolil-hidrazinocarbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-il]-benzamida.

30

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

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

35

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

40

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

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

45

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

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

50

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

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

55

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

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

60

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

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

65

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

ES 2 332 606 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 332 606 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque está en forma:

1) no quiral, o

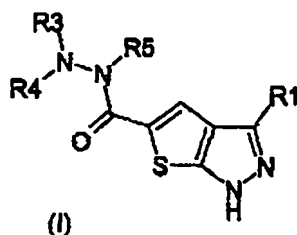
2) racemica, o

3) enriquecida en un estereoisómero, o

4) enriquecida en un enantiómero;

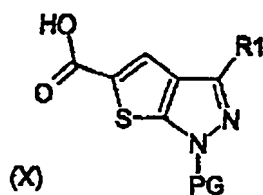
y porque opcionalmente está salificado.

14. Procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (1) siguiente:



en la que R1 es NHCO(R2), y en el que R3, R4 y R5 son tales como se han definido anteriormente, obteniéndose dicho producto de fórmula general (I) por:

(i) acoplamiento entre (4) un ácido de fórmula general (X) siguiente:



en la que R1 es tal como se ha definido anteriormente, y en el que PG es un grupo protector de la función NH libre intracíclica del núcleo tieno[2,3-c]pirazol, y

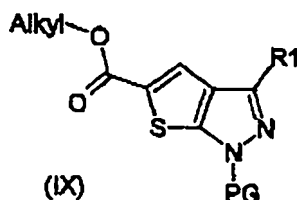
ES 2 332 606 T3

(I-b) una hidrazina (R3)(R4)N-NH(R5) en la que R3, R4 y R5 son tales como se han definido anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento y en presencia de una base tal como una amina terciaria o un carbonato de un metal alcalino; después

5 (ii) escisión de PG.

15. Procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (X) según la reivindicación 14, **caracterizado** porque se obtiene por saponificación de la función éster del núcleo tiofeno de un producto de fórmula general (IX):

10



15

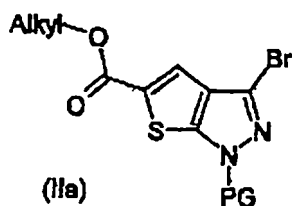
20

en el que R1 es tal como se ha definido anteriormente.

16. Procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (IX) según la reivindicación 15, **caracterizado** porque se obtiene por acoplamiento entre:

25 (i) un producto de fórmula general (IIa) siguiente:

25



30

35

en la que Alquilo es tal como se ha definido anteriormente, y en la que PG es un grupo protector de la función NH libre intracíclica del núcleo tieno[2,3-c]pirazol, y

40 (ii) un producto de fórmula general (R2)CONH₂, en presencia:

40

- de un catalizador tal como yoduro de cobre (I),

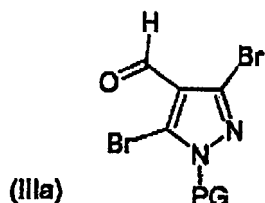
- de una amina tal como *trans*-1,2-diaminociclohexano, *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano o, preferentemente N,N'-dimetil-1,2-diaminoetano, y

45

- de una base tal como fosfato tripotásico o carbonato de cesio.

17. Procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (IIIa) según la reivindicación 16, **caracterizado** porque se obtiene por reacción entre un mercaptoacetato de alquilo Alquil-OCO-CH₂-SH, en presencia de una base tal como carbonato de sodio y un compuesto (IIIa):

50



55

60

en el que PG es tal como se ha definido anteriormente.

18. Procedimiento de preparación de un producto de fórmula general (IIIa) según la reivindicación 17, **caracterizado** porque se obtiene por (I) formilación de 3,4,5-tribromo-pirazol para la obtención de 3,5-dibromo-4-formilpirazol (III), y (II) protección de la función amino intracíclica de (III) por la introducción del grupo protector pG.

65

ES 2 332 606 T3

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque el grupo protector PG se introduce por:

(i) reacción con etilvinil éter en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, para la obtención de un grupo PG = 1-etoxi-etilo, en un disolvente inerte tal como tolueno, o;

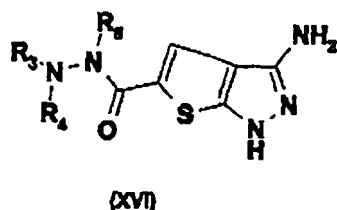
(ii) reacción con di-terc-butildicarbonato en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, o N,N-dimetilamino-piridina, para la obtención de un grupo PG = terc-butiloxicarbonilo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

20. Composición farmacéutica que comprende un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico, en particular cáncer.

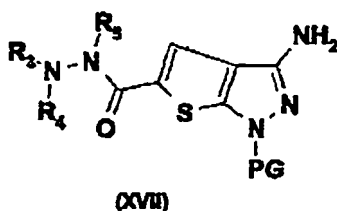
22. Utilización de un producto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento útil para tratar un estado patológico elegido entre psoriasis, glaucoma, leucemias, enfermedades asociadas con el sistema nervioso central, inflamaciones, y enfermedades asociadas con una desregulación de las proteínas JNK.

23. Producto, **caracterizado** porque responde a la fórmula general (XVI) siguiente:



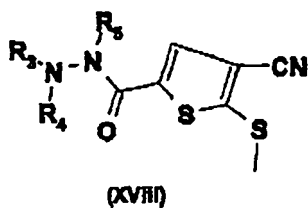
en la que R3, R4 y R5 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

24. Producto, **caracterizado** porque responde a la fórmula general (XVII) siguiente:



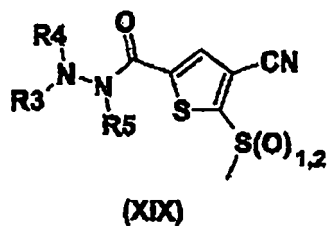
en la que R3, R4, R5 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y PG es un grupo protector.

25. Producto, **caracterizado** porque responde a la fórmula general (XVIII) siguiente:



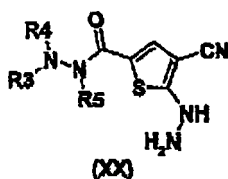
en la que R3, R4, R5 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

26. Producto, **caracterizado** porque responde a la fórmula general (XIX) siguiente:



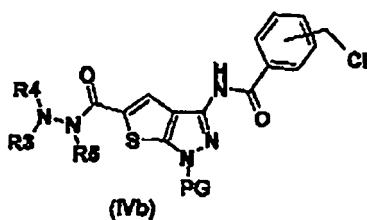
en la que R3, R4, R5 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

27. Producto, **caracterizado** porque responde a la fórmula general (XX) siguiente:



en la que R3, R4, R5 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

28. Producto, **caracterizado** porque responde a la fórmula general (IVb) siguiente:



40 en la que R3, R4, R5 son tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y PG es un grupo protector.

45

50

55

60

65