

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 918**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2006 E 06764123 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1904503**

54 Título: **Compuestos de 1H-tieno[2,3-c]-pirazol útiles como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

19.07.2005 EP 05106602

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.01.2014

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
VIALE PASTEUR, 10
20014 NERVIANO (MI), IT**

72 Inventor/es:

**MOLL, JUERGEN;
FANCELLI, DANIELE;
BANDIERA, TIZIANO;
QUARTIERI, FRANCESCA y
PULICI, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 918 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

Compuestos de 1H-tieno[2,3-c]-pirazol útiles como inhibidores de cinasas

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a derivados de tieno-pirazol, a un procedimiento para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como agentes terapéuticos, particularmente en el tratamiento del cáncer y de trastornos de proliferación celular.

Exposición de los antecedentes

- 10 El mal funcionamiento de las proteínas cinasas (las PK) es el distintivo de numerosas enfermedades. Una gran parte de los oncogenes y proto-oncogenes implicados en los cánceres humanos codifican las proteínas-cinasas. Las actividades aumentadas de las PK están implicadas también en muchas enfermedades no malignas, tales como hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y restenosis.

- 15 Las PK están implicadas también en enfermedades inflamatorias y en la multiplicación de virus y parásitos. Las PK pueden desempeñar también un papel importante en la patogénesis y desarrollo de trastornos neurodegenerativos.

Para una referencia general al mal funcionamiento o la disregulación de las PK véase, por ejemplo, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459 - 465.

- 20 Entre las diversas proteínas cinasas conocidas en la técnica por estar implicadas en el crecimiento de las células cancerosas están las cinasas Aurora, en particular la Aurora-2.

Se encontró que la Aurora-2 está sobreexpresada en varios tipos de tumores diferentes. Su locus génico en el mapa genético está situado en 20q13, una región cromosómica frecuentemente amplificada en muchos cánceres, incluyendo el de mama [Cancer Res. 1999, 59(9) 2041-4] y el de colon.

- 25 La amplificación de 24q13 se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama de nodo negativo, y el aumento de la expresión de Aurora-2 es indicativo de mal pronóstico y reducción del tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer de vejiga [J. Natl. Cancer Inst., 2002, 94(17) 1320-9]. Para una referencia general al papel de la Aurora-2 en la función anormal del centrosoma en el cáncer, véase también Molecular Cancer Therapeutics, 2003, 2, 589 - 595.

- 30 El receptor 1 del factor de crecimiento tipo insulínico (IGF-1R, IGF1R) es un miembro de la subfamilia de receptores insulínicos RTK.

- 35 Existen varias líneas de evidencia que sugieren que la señalización de IGF-1R puede contribuir a la tumorigénesis, y que la interferencia con la función de IGF-1R representa una opción terapéutica válida en el cáncer. La expresión forzada del receptor lleva al crecimiento transformado dependiente del ligando de los fibroblastos murinos y de rata (p.ej. Kaleko M., Rutter W.J. and Miller A.D. Mol Cell Biol vol. 10, páginas 464-73, 1990; Rubini M., Hongo A., D'Ambrosio C. and Baserga R. Exp Cell Res vol. 230, páginas 284-92, 1997), y tales células transformadas son capaces de formar tumores *in vivo*, siendo dependientes tanto la transformación del tumor *in vitro* como la formación del tumor *in vivo* de un dominio activo de la cinasa (estudiado en Blakesley V.A., Stannard B.S., Kalebic T., Helman L.J., and LeRoith D. J Endocrinol vol. 152, páginas 339-44, 1997).

Compendio de la invención

- 40 Es un objetivo de la invención proporcionar compuestos, que son útiles en terapia como agentes frente a un hospedante de enfermedades causadas por y/o asociadas con una disregulación de la actividad de una proteína cinasa y, más particularmente, de la actividad de las Aurora cinasas o la actividad de IGF-1R.

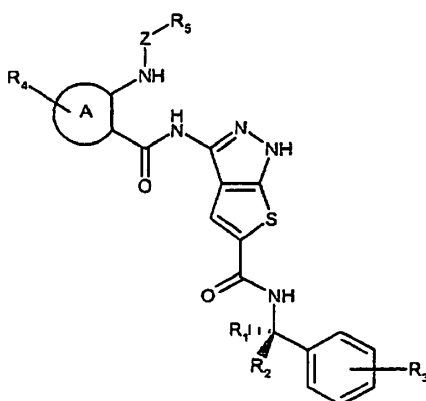
Es otro objetivo proporcionar compuestos que estén dotados de una actividad de inhibición de proteínas cinasas y, más particularmente, una actividad de inhibición de las Aurora cinasas o IGF-1R.-1

- 45 La presente invención se refiere en particular a nuevos compuestos de tieno-pirazol, y sus derivados, dotados con una actividad muy alta de inhibición de la Aurora- 2 cinasa. Más específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres incluyendo, pero sin limitarse a: carcinomas tales como carcinoma de vejiga, de mama, de colon, de riñón, de hígado, de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas, de estómago, de cuello uterino, de tiroides, de próstata, y de piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de estirpe linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores

hematopoyéticos de estirpe mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel fundamental de las PK y las Aurora cinasas en la regulación de la proliferación celular, estos derivados de tieno-pirazol son útiles también en el tratamiento de una variedad de trastornos de la proliferación celular tales como, por ejemplo, hiperplasia benigna de próstata, adenomatosis familiar, poliposis, neurofibromatosis, psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con la aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica y restenosis.

Por consiguiente, en una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I)



en la que

A es un anillo arilo, en el que el sustituyente -NHZR₅ está en la posición orto con respecto al conector CONH;

R₁ y R₂ son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado;

R₃ es un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R₄ es un hidrógeno o un grupo seleccionado de (1-metil-piperazin-4-il) y (pirrolidin-1-il)metil;

Z es un enlace directo, >C=O;

R₅ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo y heteroarilo saturado; en donde el sustituyente, cuando está presente, es un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de alquilo, arilo, alcoxi, ciano, hidroxilo, alquil-heterociclilo y heterociclil-alquilo; o los tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención incluye también métodos de síntesis de los compuestos de tieno-pirazol de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Se obtendrá fácilmente una apreciación más completa de la invención y muchas de las ventajas que la acompañan cuando se entienda mejor la misma por referencia a la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Son conocidos en la técnica varios compuestos heterocíclicos como inhibidores de las proteínas cinasas.

Como ejemplo, se han descrito derivados de 2-carboxamido-pirazol y 2-ureido-pirazol como inhibidores de proteína cinasas en las solicitudes de patente internacional WO 01/0112189, WO 01/12188, WO 02/48114 y WO 02/70515, todas a nombre de Pharmacia Italia SpA.

Compuestos bicíclicos condensados que comprenden restos de pirazol y que tienen actividad inhibidora de las cinasas han sido descritos también en los documentos WO 00/69846, WO 02/12242, WO 03/028720, WO 03/097610, WO 04/007504, WO 04/013146 y US2005/0026984

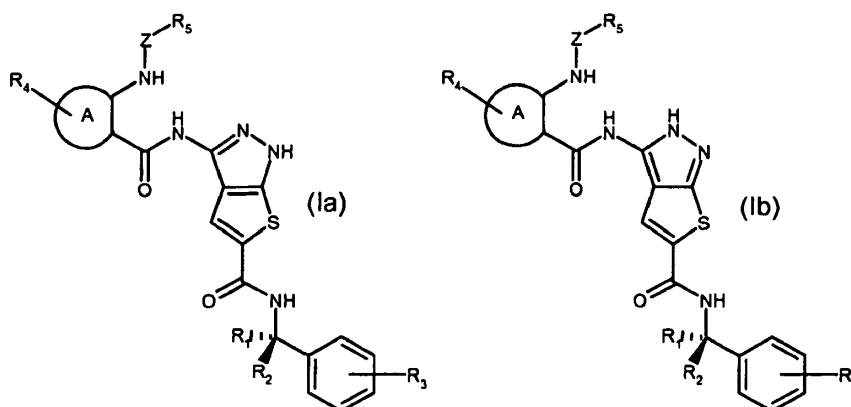
En adición, los derivados de 5-fenilsulfonil-tieno[2,3-c]pirazol son conocidos también en la técnica como intermedios para la preparación de estructuras heterocíclicas más complejas, como se describe en Monatshefte für Chemie 128, 687-696 (1997).

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

- 5 Asimismo, el uso como agente antitumoral de todos los posibles isómeros y sus mezclas de los compuestos de la fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención.

En los casos en que los compuestos puedan existir en formas tautómeras, se contempla que cada forma está incluida dentro de esta invención, ya sea existiendo en equilibrio o predominantemente en una forma.

- 10 Por lo tanto, a menos que se especifique otra cosa, cuando se indica solamente una de las siguientes formas tautómeras de la fórmula (Ia) o (Ib), se debe entender también que la otra forma está comprendida dentro del alcance de la invención:



- 15 En la presente descripción, a menos que se especifique otra cosa, con el término grupo arilo se hace referencia a cualquier sistema de anillos carbocíclicos aromáticos de 1 o 2 restos de anillos, ya sea condensados o ligados uno con otro a través de un enlace sencillo, por ejemplo incluyendo los grupos fenilo, α - o β -naftilo o bifenilo.

Con el término heteroarilo los autores de la invención se refieren a cualquier anillo heterocíclico aromático que puede comprender un heterociclo opcionalmente benzocondensado de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

- 20 Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo según la invención pueden incluir por lo tanto, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, y similares.

- 25 Con el término heteroarilo saturado se hace referencia a cualquier heteroarilo saturado o parcialmente insaturado como se ha definido antes. Ejemplos no limitantes de heterociclos de 5 a 7 miembros, opcionalmente benzocondensados o además sustituidos, son 1,3-dioxolano, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, azabicliclononano y similares.

Con el término alquilo C_1 - C_3 o alcoxi C_1 - C_3 lineal o ramificado se hace referencia a cualquiera de los grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

- 30 Con el término átomo de halógeno los autores de la invención se refieren a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Con el término cicloalquilo C_3 - C_6 se refieren a cualquier grupo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 35 Los autores de la invención han encontrado sorprendentemente una nueva clase de compuestos de la fórmula (I) como se ha definido antes dotados con alta actividad de inhibición de las proteínas cinasas. Las características descriptivas de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención es un anillo arilo o heteroarilo A en el cual el sustituyente $-NHZR_5$ está en la posición orto con respecto al conector CONH. Según los significados dados a los sustituyentes, cualquiera de los anteriores grupos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos además en cualquiera de sus posiciones libres con uno o más grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados de: grupos halógeno, nitro, oxo ($=O$), carboxi, ciano, alquilo, alquilo polifluorado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo; grupos arilo, heterociclilo, alquil-heterociclilo, heterociclil-alquilo, amino y sus derivados tales como, por ejemplo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquilureido o arilureido; grupos carbonilamino y sus derivados tales como, por ejemplo, formilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcocarbonilamino; grupos hidroxilo y sus derivados tales como, por ejemplo, alcoxi, alcoxi polifluorado, ariloxi, heterocicliloxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi o alquilidenaminox; grupos carbonilo y sus derivados

tales como, por ejemplo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquilocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados sulfurados tales como, por ejemplo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo o dialquilaminosulfonilo.

- 5 A su vez, cuando sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido además con uno o más de los grupos mencionados antes.

Con el término grupo alquilo o alcoxi los autores de la invención, a menos que se indique otra cosa, se refieren a cualquier grupo alquilo o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, que comprende por lo tanto los grupos alquilo o alcoxi C₁-C₃ mencionados antes y que comprende también n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, y similares.

Con el término grupo alqueno o alquino C₂-C₆ los autores de la invención, a menos que se indique otra cosa, se refieren a cualquier grupo alqueno o alquino C₂-C₆ insaturado lineal o ramificado tal como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, pentenilo, hexenilo, etenilo, 1- o 2-propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares.

15 Con el término alquilo o alcoxi polifluorado se refieren a cualquier grupo alquilo o alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado como se ha definido antes, en donde más de un átomo de hidrógeno está reemplazado por átomos de flúor tal como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil-2-ilo, y similares.

Con el término heterociclo, heterociclilo o grupo heterocíclico los autores de la invención se refieren también a un heterociclo opcionalmente benzocondensado de 4 a 7 miembros, englobando por lo tanto los grupos heterocíclicos aromáticos conocidos también como grupos heteroarilo, saturados o parcialmente insaturados, con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

Ejemplos de estos grupos heterocíclicos de 4 o 7 miembros son, por ejemplo, 1,3-dioxolano, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidrofurano, hexametilamina, 1,4-hexahidrodiazepina, azetidina, y similares.

Con el término cicloalqueno los autores de la invención se refieren a cualquiera de los grupos cicloalquilo C₃-C₆ mencionados antes que comprenden además un doble enlace tales como, por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 1-ciclohexen-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, y similares.

De todo lo anterior, queda claro para los expertos en la técnica que cualquier grupo cuyo nombre se identifique como un nombre compuesto tales como, por ejemplo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclicilalquilo, alquiltio, ariloxi, arilalquilo, alquilcarbonilo y similares, se debe considerar como convencionalmente formado por las partes de las que se deriva. Por lo tanto, como un ejemplo, el término alcoxi-heterociclicil-alquilo se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado sustituido con un heterociclo sustituido además con alcoxi, en donde alquilo, heterociclo y alcoxi son como se han definido antes. Asimismo, el término alquil-heterocicliciloxi se refiere a un grupo heterocicliciloxi sustituido además con alquilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" engloba sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Son ejemplos de dichos ácidos inorgánicos los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algínico, hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen las sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o las sales orgánicas a partir de N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil-glucamina) y procaina. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir de los correspondientes compuestos de la presente invención, por ejemplo haciéndolos reaccionar con el ácido o base apropiados.

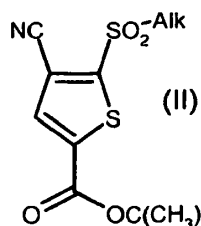
Una clase preferida de compuestos de la invención está representada por los derivados de la fórmula (I) en donde A es un grupo seleccionado de tienilo, furilo, pirrolilo y fenilo. Más preferiblemente, dentro de la anterior clase de compuestos de la fórmula (I), A es un anillo fenilo sustituido en la posición 2 con NH-Z-R₅ y sustituido en la posición 4 con un grupo R₄ elegido entre hidrógeno, (1-metil-piperazin-4-il) y (pirrolidin-1-il)metil.

Aún más preferiblemente, dentro de la clase anterior de compuestos de la fórmula (I), Z es >C=O. Otra clase preferida de compuestos de la invención está representada por los derivados de la fórmula (I) en donde R₁ y R₂ son ambos un grupo metilo.

- 5 Otra clase preferida de compuestos de la invención está representada por los derivados de la fórmula (I) en donde A, Z, R₁, R₂ y R₄ son como se ha indicado antes y R₃ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

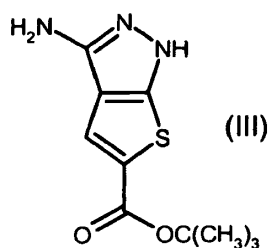
Para referencia a cualquier compuesto de la fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la siguiente sección experimental. Como se ha indicado antes, otro objetivo de la presente invención se representa por un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuyo procedimiento comprende:

- 10 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II),



en la que Alk representa un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, con hidrazina o una sal de hidrazina y tratar el intermedio resultante 4-ciano-5-hidrazinotieno-2-carboxilato de terc-butilo en condiciones ácidas;

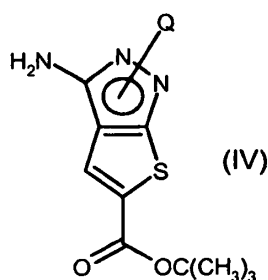
- b) hacer reaccionar el compuesto ciclado resultante de la fórmula (III)



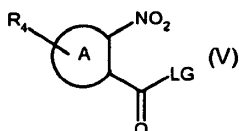
15

con cualquier agente protector adecuado del átomo de nitrógeno del pirazol,

- c) acilar el compuesto resultante de la fórmula (IV)



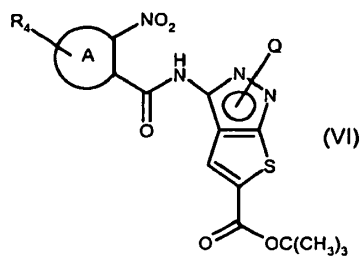
en la que Q representa dicho grupo protector con un compuesto de la fórmula (V)



20

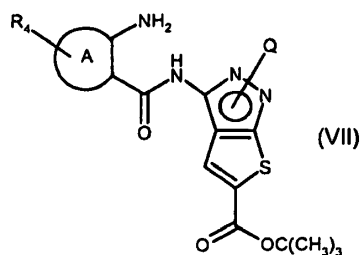
en la que A y R₄ son como se han definido antes y LG representa un grupo saliente adecuado, para obtener así un compuesto de la fórmula (VI),

d) reducir el grupo nitro del compuesto resultante de la fórmula (VI)



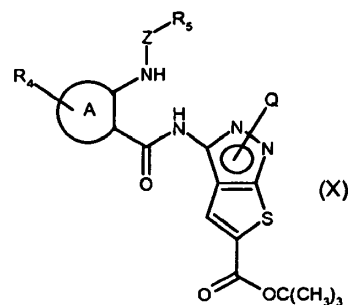
en la que A, R₄ y Q son como se han definido antes, y o bien

e) acilar el compuesto resultante de la fórmula (VII)



5

en la que A, R₄ y Q son como se han definido antes, con un compuesto de la fórmula R₅-Z-LG (VIII) cuando Z es >C=O y R₅ y LG son como se han definido antes; para obtener así un compuesto de la fórmula (X)



en la que A, R₄, R₅ y Q son como se han definido antes, y Z es >C=O;

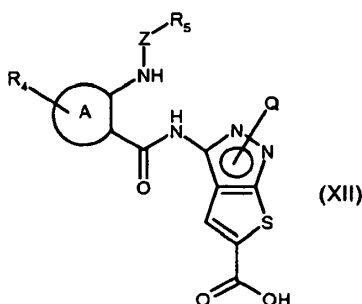
10 o bien

e') tratar un compuesto de la fórmula (VII) como se ha definido antes con un compuesto carbonilo de la fórmula W-CO-Y (XI) en donde W y Y son átomos de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₅ o heteroarilo saturado, en donde el sustituyente, cuando está presente, es un grupo alcoxi, en presencia de un agente reductor conveniente, para obtener así un compuesto de la fórmula (X) como se ha definido antes, en donde Z es un enlace directo y

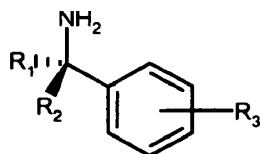
15

f) hidrolizar selectivamente el grupo éster terc-butílico del compuesto resultante de la fórmula (X) como se ha definido antes;

g) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (XII)



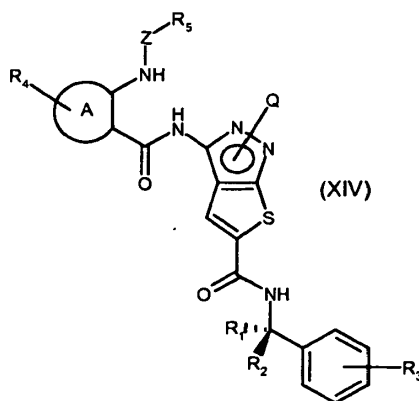
en la que A, R₄, R₅ y Q son como se han definido antes, y Z es como se define en la fórmula (I) anterior, con un compuesto de la fórmula (XIII)



(XIII)

5 en la que R₁, R₂ y R₃ son como se han definido antes, en presencia de cualquier agente de condensación adecuado, y

i) desproteger el compuesto resultante de la fórmula (XIV) separando el grupo protector Q del átomo de nitrógeno del pirazol:



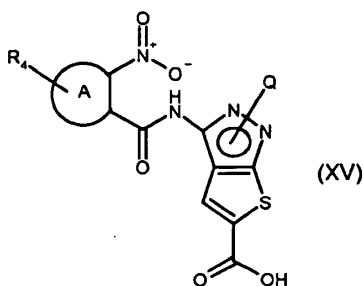
(XIV)

10 en donde A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y Q son como se han definido antes, y Z es como se define en la fórmula (I) anterior para obtener así el compuesto de la fórmula (I) y, cuando se desee, convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) como se ha definido antes en un compuesto diferente de la fórmula (I) mediante reacciones bien conocidas y si se desea, convertir el compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir la sal del mismo en el compuesto libre de la fórmula (I) como se ha definido antes.

15 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden obtener también por medio de

j) hidrolizar selectivamente el grupo éster terc-butílico del compuesto de la fórmula (VI) como se ha definido antes;

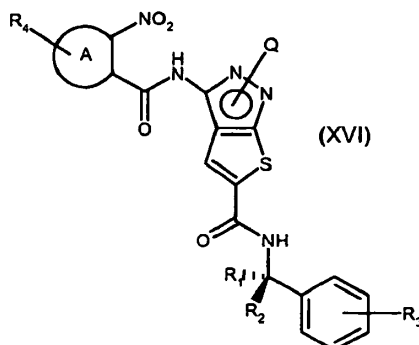
k) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (XV)



(XV)

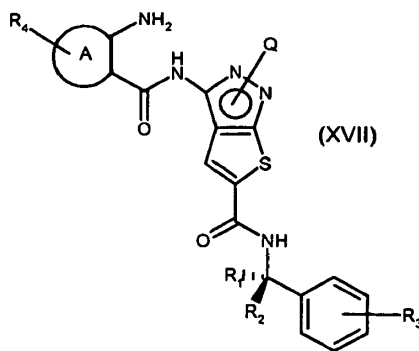
20 en donde A, R₄ y Q son como se han definido antes, con un compuesto de la fórmula (XIII) como se ha definido antes, en presencia de cualquier agente de condensación adecuado, y

l) reducir el grupo nitro del compuesto resultante de la fórmula (XVI)



en donde A, R₁, R₂, R₃, R₄ y Q son como se han definido antes, y o bien

m) acilar el compuesto resultante de la fórmula (XVII)



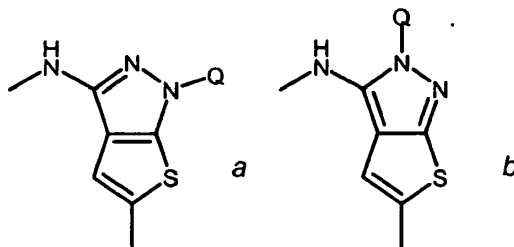
5

en la que A, R₁, R₂, R₃, R₄ y Q son como se han definido antes, con un compuesto de la fórmula R₅-Z-LG (VIII) cuando Z es >C=O y R₅ y LG son como se han definido antes; para obtener así un compuesto de la fórmula (XIV) como se ha definido antes, en donde Z es >C=O;

o bien

10 m') tratar un compuesto de la fórmula (XVII) como se ha definido antes con un compuesto carbonilo de la fórmula (XI) como se ha definido antes, en presencia de un agente reductor conveniente, para obtener así un compuesto de la fórmula (XIV) como se ha definido antes, en donde Z es un enlace directo y finalmente desproteger el compuesto resultante de la fórmula (XIV) como se ha descrito antes en la etapa i).

15 Se debe observar que un compuesto de la fórmula (IV), (VII), (X), (XII), (XIV), (XV), (XVI) y (XVII) como se ha definido antes puede estar en una cualquiera de sus formas tautómeras a o b:



El procedimiento anterior es un procedimiento de analogía, que se puede llevar a cabo según métodos conocidos en la técnica.

20 De todo lo anterior, quedará claro para los expertos en la técnica que si un compuesto de la fórmula (I), preparado según el procedimiento anterior, se obtiene como una mezcla de isómeros, su separación en los isómeros individuales de la fórmula (I), realizada según técnicas convencionales, está también dentro del alcance de la presente invención.

25 Según la etapa (a) del procedimiento, la reacción entre un compuesto de la fórmula (II) y la hidrazina o una sal de hidrazina, por ejemplo dihidrocloruro de hidrazina o sulfato o acetato de hidrazina, se puede llevar a cabo en presencia de cantidades catalíticas de un ácido tal como ácido clorhídrico, acético o sulfúrico, o en presencia de

cantidades catalíticas de un ácido Lewis tal como dimetileterato de trifluoruro de boro. Alternativamente, esta misma reacción se puede realizar también en presencia de cantidades catalíticas de una base fuerte tal como metóxido de sodio.

5 La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, agua, metanol o etanol, a una temperatura que varía de aproximadamente temperatura ambiente a temperatura de reflujo y durante un tiempo que varía desde aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 18 horas.

Según una realización preferida, dentro de los compuestos de la fórmula (II), Alk representa un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquilo C₁-C₆ y aún más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄.

10 Preferiblemente, la etapa (a) se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con hidrato de hidrazina en metanol, etanol o tetrahidrofurano a una temperatura que varía de temperatura ambiente a temperatura de reflujo. El intermedio 4-ciano-5-hidrazinotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo obtenido se puede separar del medio de reacción y procesar después como en los ejemplos de trabajo o, alternativamente, se puede procesar directamente a través de ciclación para obtener así el compuesto de la fórmula (III). La ciclación se lleva a cabo a
15 una temperatura que varía de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 50 °C en metanol o etanol, y en presencia de cantidades catalíticas de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico.

Según la etapa (b) del procedimiento, el derivado de tieno-pirazol así obtenido de la fórmula (III), se protege entonces en el átomo de nitrógeno del pirazol según métodos bien conocidos. Como un ejemplo, la protección anterior puede tener lugar con un clorocarbonato de alquilo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura que varía de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 35 °C y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas, en presencia de un captador conveniente de protones tal como trietilamina o diisopropiletilamina.
20

Según la etapa (c) del procedimiento, se hace reaccionar entonces el compuesto de la fórmula (IV) con cualquier agente de acilación adecuado de la fórmula (V) para dar así el compuesto de la fórmula (VI), trabajando según métodos bien conocidos en la técnica para la preparación de derivados carboxamido. Típicamente, dentro del compuesto de la fórmula (V), LG representa un átomo de halógeno y, aún más preferiblemente, un átomo de bromo o de cloro.
25

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

De todo lo anterior, es claro para los expertos en la técnica que la protección anterior en el átomo de nitrógeno del pirazol, en la etapa (b), es particularmente ventajosa ya que evita que la acilación con el compuesto de la fórmula (V), en la etapa (c), tenga lugar en el átomo de nitrógeno del pirazol. Según la etapa (d) del procedimiento, el grupo nitro aromático del compuesto de la fórmula (VI) se reduce a amino. La reacción se puede llevar a cabo de muy diversas maneras y condiciones operativas, que son bien conocidas en la técnica para reducir un grupo nitro a un grupo amino. Preferiblemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, o una mezcla de ellos, en presencia de un agente reductor adecuado, tal como, por ejemplo, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno y un catalizador de hidrogenación, o por tratamiento con cloruro de estaño (II), a una temperatura que varía de 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas. El catalizador de hidrogenación es usualmente un metal, lo más a menudo paladio, que se puede utilizar tal cual o con soporte de carbono.
35
40
45

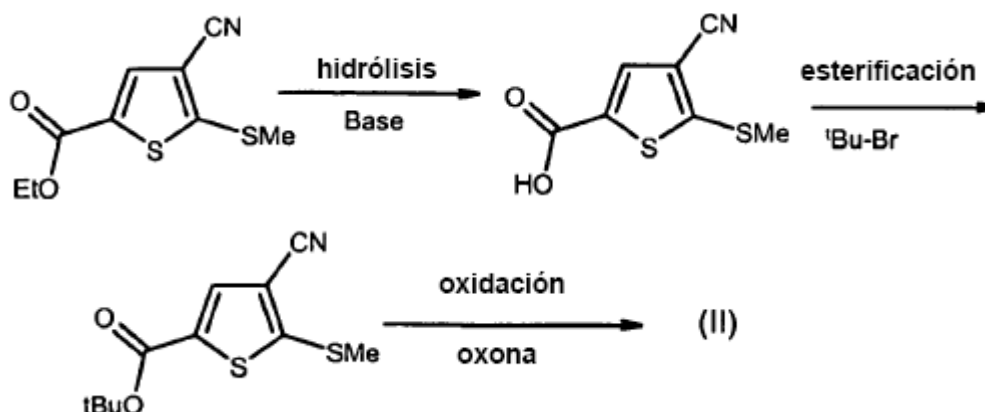
Según la etapa (e) del procedimiento, se hace reaccionar entonces el compuesto de la fórmula (VII) con cualquier agente de acilación adecuado de la fórmula (VIII) para dar así el compuesto de la fórmula (X), trabajando según métodos bien conocidos en la técnica para la preparación de derivados de carboxamido y ureido. Típicamente, dentro del compuesto de la fórmula (VIII), LG representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, o un grupo 2,4-dinitro-fenoxi.
50

La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. Si es necesario, se lleva a cabo la reacción en presencia de un captador conveniente de protones tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina.
55

Según la etapa e') del procedimiento, la reacción entre un compuesto de la fórmula (VII) y un aldehído o una cetona se puede llevar a cabo de muy diversas maneras, según métodos convencionales para realizar la alquilación reductora, para dar un compuesto de la fórmula (X) en donde Z es un enlace directo. Preferiblemente, esta reacción

- 5 se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, metanol, N,N-dimetilformamida, diclorometano, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de tetra-alquilamonio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, y en presencia de un catalizador ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas.
- 10 Según la etapa (f) del procedimiento, la función carboxiéster del compuesto de la fórmula (X) se hidroliza selectivamente para dar así el correspondiente grupo carboxi. La reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, preferiblemente en presencia de ácido clorhídrico en dioxano, operando a temperatura ambiente y durante un tiempo adecuado, por ejemplo hasta 72 horas o utilizando hasta el 50 % de ácido trifluoroacético en diclorometano.
- 15 Según la etapa (g) del procedimiento, el compuesto de la fórmula (XII) se hace reaccionar entonces con un derivado amino adecuado de la fórmula (XIII) para llevar así a un compuesto correspondiente de la fórmula (XIV).
- 20 De todo lo anterior es claro para los expertos en la técnica que esta reacción se puede llevar a cabo de muy diversas maneras y condiciones operativas, que son bien conocidas en la técnica para la preparación de carboxamidas.
- 25 Como un ejemplo, la reacción entre los compuestos de la fórmula (XII) y (XIII) se puede realizar en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno o N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil-poliestireno, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o N,N-dimetilformamida a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo adecuado, por ejemplo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 96 horas. Esta reacción se realiza opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo 4-dimetilaminopiridina, o en presencia de un agente de acoplamiento adicional tal como N-hidroxibenzotriazol.
- 30 Alternativamente, esta misma reacción se puede realizar también, por ejemplo, mediante el método de anhídrido mixto, utilizando un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo, de iso-butilo, o de isopropilo, en presencia de una base terciaria tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano, o N,N-dimetilformamida, a una temperatura que varía de aproximadamente -30 °C a temperatura ambiente.
- 35 Finalmente, según la etapa (i) del procedimiento, el compuesto de la fórmula (XIV) es desprotegido en el átomo de nitrógeno del pirazol en condiciones básicas y trabajando según técnicas convencionales, por ejemplo por tratamiento con hidróxido de sodio o de potasio acuoso en presencia de un co-disolvente adecuado tal como metanol, etanol, dimetilformamida, 1,4-dioxano, o por tratamiento con una amina terciaria tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina y utilizando un alcohol tal como metanol o etanol como disolvente.
- 40 La desprotección se puede realizar a una temperatura que varía de aproximadamente 18 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente, durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas. Si se desea, la salificación de un compuesto de la fórmula (I) o la conversión de una sal correspondiente del mismo en el compuesto (I) libre, según la etapa (f) del procedimiento, se puede realizar fácilmente según métodos bien conocidos en la técnica.
- 45 En la preparación alternativa, las etapas j), k), l), m) y m') se pueden llevar a cabo como se ha descrito en detalle antes en las correspondientes etapas f), g), d), e) y e').
- Como podrán apreciar los expertos en la técnica, cuando se preparan los compuestos de la fórmula (I) objetivo de la invención, ciertos grupos funcionales opcionales tanto dentro de los materiales de partida como de los intermedios del mismo y que podrían dar lugar a reacciones secundarias indeseadas, necesitan ser protegidos apropiadamente según técnicas convencionales. Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos desprotegidos libres se puede llevar a cabo según procedimientos conocidos.
- Todos los compuestos de las fórmulas (II), (V), (VIII) y (XI) son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

Como un ejemplo, el material de partida de la fórmula (II) en donde Alk indica metilo se puede obtener fácilmente como sigue, partiendo de 4-ciano-5-(metilitio)tiofeno-2-carboxilato de etilo comercialmente disponible:



5 La hidrólisis del grupo etoxicarbonilo se lleva a cabo según métodos bien conocidos, por ejemplo en presencia de soluciones acuosas alcalinas tales como hidróxido de sodio acuoso.

Asimismo, la esterificación se lleva a cabo según condiciones operativas bien conocidas, en presencia de un agente alquilante tal como bromuro de terc-butilo o dicarbonato de di-terc-butilo, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano.

10 Finalmente, la conversión del grupo alquilitio en alquilsulfonilo se puede realizar en presencia de cualquier agente oxidante conveniente tal como, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, ácido 3-cloroperoxibenzoico u oxona, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, DMF, acetona, tolueno, acetonitrilo, metanol, etanol, agua, ácido acético, a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C hasta reflujo y durante un tiempo que varía de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 días.

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

Farmacología

Los compuestos de la fórmula (I) son activos como inhibidores de las proteínas cinasas, más particularmente como inhibidores de las Aurora cinasas o inhibidores de IGF-R₁ y son útiles por tanto, por ejemplo, para limitar la proliferación desregulada de las células tumorales.

20 En terapia, se pueden utilizar en el tratamiento de diferentes tumores, tales como los detallados anteriormente, así como en el tratamiento de otros trastornos de la proliferación celular tales como psoriasis, proliferación de células vasculares lisas asociada con la aterosclerosis y estenosis post-quirúrgica y restenosis.

La actividad inhibitora y la potencia de los compuestos seleccionados se determinan mediante un método de valoración basado en el uso de la tecnología SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

25 La valoración consiste en la transferencia, por medio de la cinasa, de un resto fosfato marcado con radioactividad a un sustrato biotinilado. Se deja que el producto biotinilado marcado con ³²P resultante se una a perlas SPA revestidas con estreptavidina (capacidad de biotina 130 pmol/mg), y la luz emitida se mide en un contador de centelleo.

Valoración de la inhibición de la actividad de la IGF-1 R cinasa

30 Los tampones/componentes utilizados en la valoración fueron como sigue. Tampón de cinasa (tampón KB) que estaba compuesto de HEPES 50 mM, MnCl₂ 3 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 3 microM, pH 7,9. Tampón de enzima (tampón EB) que estaba compuesto del tampón KB que contiene 0,6 mg/ml de BSA (seroalbúmina bovina). Las perlas de centelleo SPA (Product Code Number RPNQ0007, Amersham Biosciences, Piscataway, NJ USA) se prepararon como una suspensión de 10 mg/ml en EDTA 32 mM que contenía PBS, ATP 500 microM sin marcar, y Triton X-100 al 0,1 %. Esta preparación se denomina en adelante "suspensión de perlas SPA". El día de la valoración, se pre-fosforiló la IGF-1R con el fin de linealizar la cinética de la reacción. Para alcanzar esto, se incubó la cantidad deseada de enzima durante 30 min a 28 °C a una concentración de enzima 1050 nM en tampón EB que contiene ATP 100 microM no marcado. Después de la preincubación, e inmediatamente antes de la valoración, esta preparación de IGF-1R cinasa prefosforilada se diluyó hasta una concentración de enzima 60 nM por la adición de 40 16,5 volúmenes de tampón KB. Esta enzima prefosforilada diluida se denomina en adelante "mezcla de enzimas".

El sustrato usado en la valoración fue un péptido biotinilado con carboxi terminal de la siguiente secuencia: KKKSPGEYVNIEFGGGGK-biotina. Se obtuvo el péptido en lotes con >95 % de pureza peptídica de la American

Peptide Company, Inc. (Sunnyvale, CA, USA). La "mezcla ATP", a la que se hace referencia más adelante, consistió en tampón KB que contenía 33Pg-ATP 6 nM (marcado con fosfato gamma, Redivue™ Code Number AH9968, 1000-3000 Ci/mmol, Amersham Biosciences Piscataway, NJ USA), ATP no marcado 18 microM, y péptido sustrato biotinilado 30 microM. Esta solución contenía estos componentes en concentraciones 3X su concentración en la reacción final. Los compuestos a analizar se prepararon en DMSO al 100 % a concentraciones apropiadas. Se diluyeron entonces estas preparaciones 33 veces utilizando el tampón KB, para obtener así el compuesto a 3X la concentración final del ensayo en el tampón KB que contiene DMSO al 3 %. Esta preparación 3X se denomina en adelante "solución de trabajo del compuesto".

Reacción de la cinasa: Se llevaron a cabo las reacciones en placas de microtitulación con el fondo en U de 96 pocillos (tales como Producto #650101, Greiner Bio-One, Kremsmuenster Austria) en un volumen final de reacción de 30 microL. Se añadieron a cada pocillo de ensayo 10 microL de "solución de trabajo del compuesto" que contiene la dilución apropiada de compuesto, seguido por 10 microL de "mezcla ATP" y 10 microL de "mezcla de enzima", empezando así la reacción. Se mezclaron inmediatamente los contenidos de los pocillos pipeteando, y se incubaron las reacciones durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, se pararon las reacciones añadiendo 100 microL/pocillo de la "suspensión de perlas SPA". Se incubaron los pocillos durante 15 minutos más a temperatura ambiente, después se sacaron 110 microL de cada pocillo y se transfirieron a pocillos separados de placas de conteo por centelleo opacas de 96 pocillos (tales como OptiPlate™-96, PerkinElmer LAS, Inc. Boston, MA, USA), que contenía cada una 100 microL/pocillo de CsCl 5 M. Después de 4 horas de reposo a temperatura ambiente para permitir la flotación de las perlas SPA, se leyeron estas placas utilizando un contador de centelleo (Packard TopCount NXT, PerkinElmer LAS, Inc. Boston, MA, USA) con el fin de cuantificar la luz emitida desde cada pocillo (proporcional a la cantidad de fosfato incorporada al péptido sustrato durante la reacción de la cinasa).

Muchas de las etapas descritas antes, tales como las implicadas en la dilución del compuesto, adición de mezclas a la reacción, y transferencia de la reacción completada a las placas de conteo se pueden automatizar utilizando estaciones de robots para pipeteo (tales como los manipuladores de líquidos Multimek y Biomek, Beckman Coulter Inc., Fullerton CA USA), y se puede incluir rutinariamente una curva de dilución de un inhibidor conocido de cinasas tal como estaurosporina como un control positivo para la inhibición de IGF-1R.

Resultados: se analizaron los datos utilizando el paquete de software "Assay Explorer" (Elsevier MDL, San Leandro, CA 94577). Para las concentraciones de un compuesto individual, la actividad inhibidora se expresó típicamente como % de inhibición obtenida en presencia del compuesto, comparada con la actividad total de la enzima obtenida cuando se omite el inhibidor. Los compuestos que presentan la inhibición deseada se pueden analizar además con el fin de estudiar la potencia del inhibidor mediante el cálculo de la IC₅₀. En este caso, los datos de inhibición obtenidos utilizando diluciones seriadas del inhibidor se pueden ajustar por regresión no lineal utilizando la siguiente ecuación:

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_b)}{1 + 10^{\pi(\log IC_{50} - \log [I])}}$$

donde v_b es la velocidad en la línea base, v es la velocidad de reacción observada, v_0 es la velocidad en ausencia de inhibidores, y $[I]$ es la concentración del inhibidor.

Análisis de transferencia Western de la fosforilación del receptor después de estimulación con IGF-1 en células MCF-7 de cáncer de mama humano

Se sembraron células MCF-7 (ATCC# HTB-22) en placas de cultivo de tejido de 12 pocillos a 2×10^5 células/pocillo en medio E-MEM (MEM+ BSS de Earle+ glutamina 2 mM + aminoácidos no esenciales 0,1 mM) + 10 % de FCS, y se incubaron durante la noche a 37 °C, 5 % de CO₂, 100 % de humedad relativa. Se dejaron entonces las células sin alimento reemplazando E-MEM +10 % de FCS con E-MEM +0,1 % de BSA, e incubando durante la noche. Después de esta incubación, se trataron los pocillos con las concentraciones deseadas de compuesto durante 1 hora a 37 °C, y se estimularon después con IGF-1 humana recombinante 10 nM (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) durante 10 minutos a 37 °C. Se lavaron entonces las células con PBS y se lisaron en 100 microL/pocillo de tampón de lisis celular (reactivo para la extracción de proteínas de mamífero M-PER [Producto #78501, Pierce, Rockford, IL, USA] + EDTA 10 mM + cóctel inhibidor de la proteasa [Sigma-Aldrich producto #P8340] + cóctel inhibidor de la fosfatasa [Sigma-Aldrich productos #P2850 + #P5726]). Los lisados celulares se aclararon por centrifugación a 10.000 x g durante 5 minutos, y se aplicaron y se hicieron correr a 10 microg/pista de lisado de proteínas aclarado sobre geles NuPAGE (geles NuPAGE Bis-Tris al 4-12 % de 10-pistas, Invitrogen) con tampón de migración MOPS, se transfirieron después a filtros de nitrocelulosa Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK) utilizando cámaras Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Se incubaron los filtros que llevan la proteína transferida durante 1 hora en tampón de bloqueo (TBS + 5 % de BSA + 0,15 % de Tween 20), y se sondaron durante 2 horas en el mismo tampón que contenía 1/1000 de anticuerpo Tyr1131/InsR Tyr 1146 anti-fosfo IGF-1R de conejo (producto #3021, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA) para la detección de IGF-1R fosforilada, o dilución 1/1000 de anticuerpo de conejo IGF-1rB(H-60) (producto #sc-9038, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA) para detectar la cadena total de IGF-1R β. En cualquier

caso, se lavaron después los filtros durante 30 minutos con varios cambios de TBS + 0,15 % de Tween 20, y se incubaron durante 1 hora en tampón de lavado que contenía una dilución 1/5000 de IgG anti-conejo conjugada con peroxidasa de rábano (Amersham, producto #NA934), después se lavaron de nuevo y se desarrollaron utilizando el sistema de quimioluminiscencia ECL (Amersham) según las recomendaciones del fabricante. A menos que se

5

Fosforilación de la proteína ribosomal S6 inducida por el factor de crecimiento en fibroblastos humanos primarios.

La fosforilación de la proteína ribosomal S6 en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento de fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) se utilizó para evaluar la potencia del compuesto para inhibir la transducción de señales inducida por IGF-1 en las células, y la selectividad frente al estímulo EGF y PDGF. Las células NHDF obtenidas de PromoCell (Heidelberg, Germany), se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO₂ en medio completo de crecimiento de fibroblastos (PromoCell). Para el ensayo, se sembraron las células NHDF en placas de cultivo de tejido de 384 pocillos (placas negras con fondo claro y plano; Matrix Technologies Inc., Hudson, NH, USA) a una densidad de 5000 células/pocillo en medio exento de suero que contenía 0,1 % de seroalbúmina bovina (BSA) y se incubaron durante 5 días. Se trataron las células privadas de alimento durante 1 hora con las dosis deseadas de compuestos y después se estimularon durante 2 horas más con IGF-1 10 nM (Invitrogen Corp., CA, USA), EGF 10 nM (Gibco BRL, USA) o PDGF-B/B 1 nM (Roche Diagnostics GmbH, Germany). Se fijaron entonces las células con paraformaldehído al 3,7 % en PBS durante 20 minutos a temperatura ambiente, se lavaron 2 veces con PBS, y se permeabilizaron con Triton X-100 al 0,3 % en PBS durante 15 minutos. Se saturaron entonces los pocillos con leche desecada descremada al 1 % en PBS (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA) durante 1 hora, y después se sondaron durante 1 hora a 37 °C con anticuerpo anti-fosfo-S6 (Ser 235/236) (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA, cat. #2211) a dilución 1/200 en leche al 1 %/Tween 20 al 0,3 % en PBS. Se lavaron entonces los pocillos dos veces con PBS, y se incubaron durante 1 hora a 37°C con leche al 1 % /Tween 20 al 0,3 % en PBS + 1 microg/mL de DAPI (4,6-diamidino-2-fenilindol) + 1/500 de anticuerpo secundario conjugado Cy5™ anti-conejo de cabra (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK). Se lavaron entonces los pocillos dos veces con PBS, y se dejaron 40 microL de PBS en cada pocillo para el análisis de inmunofluorescencia. Las imágenes de fluorescencia en los canales de DAPI y Cy5™ se capturaron automáticamente, se conservaron y se analizaron utilizando el instrumento Cellomics ArrayScan™ IV (Cellomics, Pittsburgh, USA); se utilizó el algoritmo de citotoxicidad Cellomics para cuantificar la fluorescencia citoplásmica asociada con fosfo-S6 (parámetro de señal Cy5™: "Mean Lyso Mass-pH") para cada célula en 10 campos/pocillo, y eventualmente se expresó como el valor medio de la población. A menos que se indique otra cosa, los reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA.

10

15

20

25

30

Valoración de la inhibición de la actividad de Aurora-2

Reacción de la cinasa: A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron péptido biotinilado 8 µM (4 repeticiones de LRRWSLG), ATP 10 µM (0,5 µCi de P33γ-ATP), 7,5 ng de Aurora 2, inhibidor en un volumen final de 30 µl de tampón (HEPES 50 mM pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, 0,2 mg/ml de BSA, ortovanadato 3 µM). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, se paró la reacción y se capturó el péptido biotinilado añadiendo 100 µl de suspensión de perlas.

35

Estratificación: Se añadieron 100 µl de CsCl 5 M a cada pocillo y se dejaron en reposo durante 4 horas antes de contar la radioactividad en el instrumento Top-Count.

40

Determinación de la IC₅₀: los inhibidores fueron ensayados a diferentes concentraciones que variaban de 0,0015 a 10 µM. Los datos experimentales se analizaron con el programa de ordenador GraphPad Prizm usando la ecuación logística de cuatro parámetros:

$$y = \text{parte inferior} + (\text{parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - x) * \text{pendiente})})$$

en la que x es el logaritmo de la concentración del inhibidor, y es la respuesta; y empieza en la parte inferior y va hasta la parte superior con una forma sigmoidea.

45

Cálculo de Ki:

Método experimental: La reacción se llevó a cabo en un tampón (Tris 10 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,2 mg/ml de BSA, DTT 7,5 mM) que contenía 3,7 nM de enzima, histona y ATP (relación constante de ATP frío/marcado 1/3000). La reacción se paró con EDTA y se capturó el sustrato sobre fosfomembrana (placas Multiscreen de 96 pocillos, de Millipore). Después de un lavado extensivo, se leyeron las placas multiscreen en un contador top counter. Se midió el control (tiempo cero) para cada concentración de ATP y de histona.

50

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

55

Estimaciones de parámetros cinéticos: Los parámetros cinéticos se estimaron por regresión simultánea no lineal de mínimos cuadrados utilizando la ecuación [Eq.1] (inhibidor competitivo respecto a ATP, mecanismo aleatorio) usando el conjunto de datos completo (80 puntos):

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

- 5 donde A=[ATP], B=[Sustrato], I=[inhibidor], V_m= velocidad máxima, K_a, K_b, K_i son las constantes de disociación de ATP, sustrato e inhibidor respectivamente. α y β son el factor de cooperatividad entre la unión del sustrato y ATP y la unión del sustrato e inhibidor respectivamente.

Los compuestos de la invención se analizaron además, *in vitro*, para evaluar el efecto anti-proliferativo sobre los cultivos celulares.

10 Ensayo de proliferación celular *in vitro*

Se sembró la línea de células HCT-116 de cáncer de colon humano a 5000 células/cm² en placas de 24 pocillos (Costar) utilizando medio F12 (Gibco) suplementado con 10 % de FCS (EuroClone, Italy) L-glutamina 2 mM y 1 % de penicilina/estreptomicina y se mantuvo a 37 °C, 5 % de CO₂ y 96 % de humedad relativa. El día siguiente, se trataron las placas en duplicados con 5 ul de una dilución apropiada de los compuestos partiendo de un stock 10 mM en DMSO. Se incluyeron en cada placa dos pocillos control no tratados. Después de 72 horas de tratamiento, se retiró el medio y se separaron las células de cada pocillo utilizando 0,5 mL de tripsina al 0,05 % (p/v), EDTA al 0,02 % (p/v) (Gibco). Se diluyeron las muestras con 9,5 mL de Isoton (Coulter) y se contaron utilizando un contador de células Multisizer 3 (Beckman Coulter). Se evaluaron los datos como porcentaje de los pocillos control:

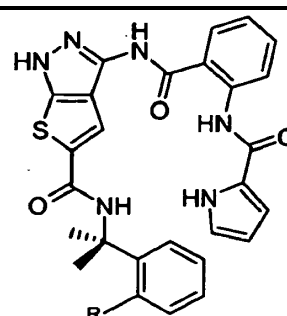
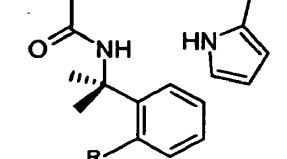
$$\% \text{ de CTR} = \frac{\text{células tratadas} - \text{blanco}}{\text{células control} - \text{blanco}}$$

- 20 Se calcularon los valores de IC₅₀ mediante LSW/Data Analysis utilizando el ajuste de la curva sigmoidea por Microsoft Excel.

Según los anteriores ensayos, los compuestos de la fórmula (I) de la invención demostraron que tienen una notable actividad inhibidora de proteína cinasa, p.ej. actividad inhibidora de Aurora-2. Véase, como un ejemplo, la siguiente tabla I que presenta los datos experimentales de algunos compuestos representativos de la invención a ser analizados como inhibidores de Aurora-2 cinasa (IC₅₀ nM) y su efecto antiproliferativo celular (IC₅₀ nM).

25

Tabla I

		(1), R ₃ = H
		(2), R ₃ = F
<p>Compuesto (1) [Fórmula (I), R₁ = R₂ = metilo; R₃ = R₄ = H; Z = CO; R₅ = pirrol-2-ilo]:</p> <p>(1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico y</p>		
<p>Compuesto (2) [Fórmula (I), R₁ = R₂ = metilo; R₃ = 2-F; R₄ = H; Z = CO; R₅ = pirrol-2-ilo]:</p> <p>1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3- {2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico</p>		
Compuesto	Inhibición de Aurora-2 IC ₅₀ (nM)	Antiproliferación celular IC ₅₀ (nM)
(1)	6	7
(2)	12	54

Se debe observar que la actividad inhibidora de Aurora-2 de los compuestos (1) y (2) es sorprendentemente alta. Además, los compuestos analizados demostraron poseer también un efecto antiproliferativo celular muy notable.

5 A partir de todo lo anterior, los nuevos compuestos de la fórmula (I) de la invención parecen dotados de un perfil biológico, que considerado globalmente, es inesperadamente superior al de la técnica anterior y, por lo tanto, son particularmente ventajosos en terapia, frente a los trastornos proliferativos asociados con una alteración de la actividad de las cinasas, en particular una alteración de la actividad de la Aurora-2 cinasa.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como agentes únicos o, alternativamente, en combinación con tratamientos anticáncer conocidos tales como un régimen de radioterapia o quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferón, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo los inhibidores de la COX-2), inhibidores de las metaloproteasas de la matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes anti-receptor del factor de crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (por ejemplo inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de la farnesil-transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señales ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a la tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito más adelante y el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

20 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticáncer conocidos cuando es inapropiada una formulación de combinación.

25 Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, por ejemplo, a los seres humanos, se pueden administrar por las vías usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, peso, y condiciones del paciente y de la vía de administración. Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para administración oral de un compuesto de la fórmula (I) puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en diversas formas farmacéuticas, p.ej., por vía oral, en la forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o con película, soluciones líquidas o suspensiones; por vía rectal en la forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej., por vía intramuscular, o mediante inyección o perfusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

30 La presente invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser un vehículo o un diluyente.

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

35 Por ejemplo, las formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, p.ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p.ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p.ej., almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, p.ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; materias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo, por medio de procedimientos de mezcla, granulación, compresión, recubrimiento con azúcar, o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p.ej., jarabes, emulsiones y suspensiones.

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

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

50 Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p.ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p.ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.

Las soluciones para inyecciones o perfusiones intravenosas pueden contener como vehículo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en la forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles o pueden contener propilenglicol como excipiente.

Los supositorios pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, p.ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilensorbitán o lecitina.

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin plantear ninguna limitación a la misma, se dan ahora los siguientes ejemplos.

5 Sección experimental

Se utilizó el siguiente método HPLC en el análisis de los compuestos, como se especifica en los ejemplos sintéticos descritos más adelante. Como se usa aquí, el término "Tr" se refiere al tiempo de retención (minutos) del compuesto utilizando el método HPLC especificado a continuación.

Método LC-MS

- 10 Se realizó HPLC/MS en una columna Waters X Terra RP 18 (4.6 x 50 mm, 3,5 µm) utilizando un sistema de HPLC Waters 2790 equipado con un detector 996 Waters PDA y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de cuadrupolo sencillo, equipado con una fuente de iones por electropulverización (ESI). La fase móvil A era tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético/acetonitrilo 95:5), y la fase móvil B era agua/acetonitrilo (5:95). Gradiente de 10 a 90 % de B en 8 minutos, mantener 90 % de B 2 min. Detección UV a 220 nm y 254 nm. Caudal 1 mL/min. Volumen de inyección 10 µl. Recorrido completo, intervalo de masas de 100 a 800 amu. El voltaje capilar era 2,5 KV; La temperatura de la fuente era 120 °C; el cono fue 10 V. Los tiempos de retención (LC-MS Tr) se dan en minutos a 220 nm o 254 nm. Las masas se dan como relación m/z.

Ejemplo 1

Ácido 4-ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxílico

- 20 Se añadió hidróxido de sodio acuoso (solución al 20 % p/p, 9 mL) a una solución de 4-ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxilato de etilo (10 g, 44 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) a 5 °C.

Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (500 mL) a la mezcla de reacción y se ajustó el pH a aproximadamente 2,5 añadiendo solución 2 N de ácido clorhídrico acuoso. Se separó por filtración un sólido blanco, se lavó con agua y se secó a vacío para dar 8,5 g del compuesto del título.

- 25 LC-MS: Tiempo de retención 2,4; $[M+H]^+$ 200.

Ejemplo 2

4-Ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo

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

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

Ejemplo 3

- 35 4-Ciano-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo

- Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla de 4-ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 5,5 mmol) y oxona (14,4 g, 21,5 mmol) en dimetilformamida (100 mL). La mezcla de reacción se vertió entonces sobre hielo/agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad para obtener 1,5 g del compuesto del título. LC-MS: Tiempo de retención 6,2; $[M+H]^+$ 288.

- 40

Ejemplo 4

4-Ciano-5-hidrazinotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo

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

LC-MS: Tiempo de retención 5,6; $[M+H]^+$ 240.

Ejemplo 5

3-Amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo

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

LC-MS: Tiempo de retención 4,5; $[M+H]^+$ 240.

Ejemplo 6

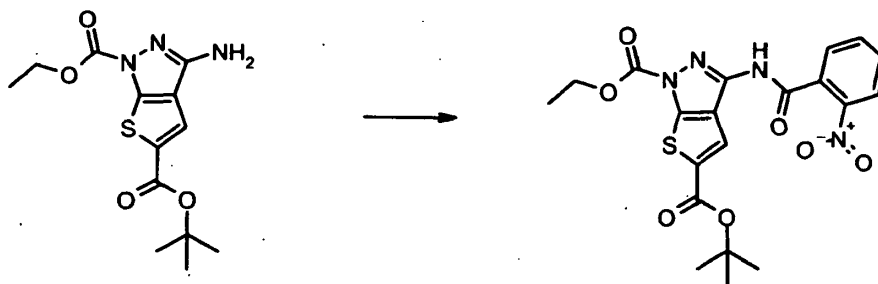
3-Amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-terc-butilo y 1-etilo

Una solución de clorocarbonato de etilo (4,90 mL, 51,7 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 60 mL) se añadió lentamente a una mezcla de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo (12,0 g, 50,2 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA, 51,5 mL, 301 mmol) en THF (300 mL), manteniendo la temperatura entre -5 y -10 °C. Se mantuvo la reacción a la misma temperatura durante 5 minutos y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla obtenida a sequedad con vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo (AcOEt) y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. El material bruto resultante se trituró con éter dietílico para dar 13,7 g del compuesto del título como un sólido blanco.

LC-MS: Tiempo de retención 5,57; $[M+H]^+$ 312.

Ejemplo 7

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico del ácido 3-(2-nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico



A una solución de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-terc-butilo y 1-etilo (500 mg, 1,606 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA, 0,824 mL, 4,818 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 20 mL) a 0 °C, se añadió cloruro de 2-nitro-benzoilo (0,318 mL, 2,409 mmol). Se mantuvo la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 10 minutos, se dejó después que alcanzara la temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante la noche. Se separó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en diclorometano (DCM) y se lavó con una solución al 10 % de ácido acético (AcOH), agua, NaHCO_3 saturado y salmuera. Se purificó el crudo sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 96/4) dando 512 mg (69 %) del compuesto del título.

LC-MS: Tiempo de retención 7,48; $[M+H]^+$ 461

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,57 (s, 9 H) 4,50 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 7,77 - 7,87 (m, 2 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,15 - 8,23 (m, 1 H) 12,14 (s, 1 H).

Operando de modo análogo y haciendo reaccionar 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxilato de 5-terc-butilo y 1-etilo con el derivado apropiado de cloruro de acilo, se prepararon los siguientes compuestos:

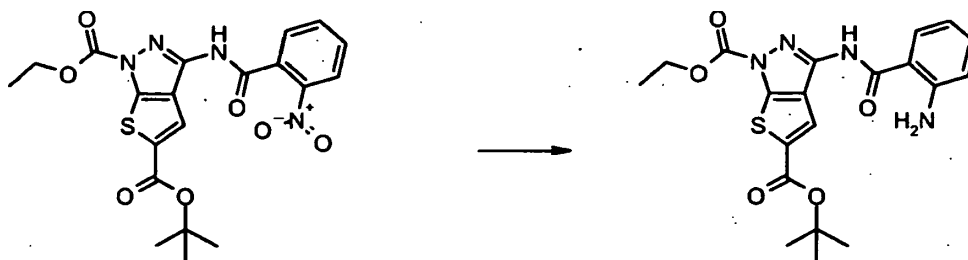
Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico;

LC-MS: Tiempo de retención 4,21; $[M+H]^+$ 559;

^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 1,40 (t, 3 H) 1,56 (s, 9H) 2,25 (s, 3H) 2,40-2,50 (m, 4H) 3,30-3,45 (m, 4H) 4,50 (q, 2H) 7,25 (dd, 1H) 7,47 (dd, 1H) 7,69 (d, 1H) 7,96 (s, 1H) 11,93 (s, 1 H).

Ejemplo 8

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-(2-amino-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico



5 La suspensión de éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-(2-nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (984 mg, 2,136 mmol) y Pd/C al 10 % (200 mg) en acetato de etilo (AcOEt, 35 mL) se agitó bajo presión de hidrógeno (275,8 kPa) durante 10 horas. Se filtró el sólido sobre celita, se lavó con AcOEt y se evaporó el filtrado a vacío para dar 894 mg (97 %) del compuesto del título.

LC-MS: Tiempo de retención 7,9; $[M+H]^+$ 431.

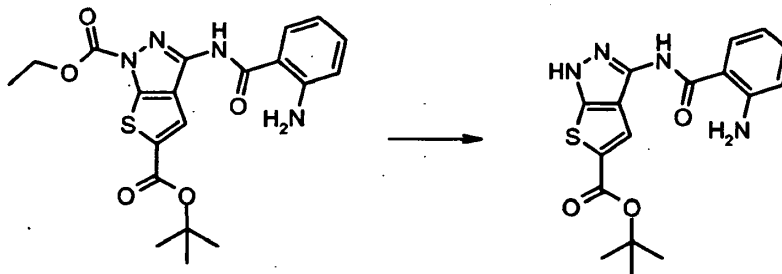
10 Operando de un modo análogo y utilizando éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico como el material de partida, se prepararon los siguientes compuestos:

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico

$[M+H]^+$ 529

15 Ejemplo 9

Éster terc-butílico de ácido 3-(2-amino-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico



20 Se trataron 30 mg de éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-(2-amino-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (0,058 mmol) con una solución al 10 % de TEA y metanol (8 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía rápida (eluyente diclorometano/metanol 99/1) obteniéndose 19 mg (91 %) del compuesto del título.

LC-MS: Tiempo de retención 6,18; $[M+H]^+$ 359.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,54 (s, 9 H) 6,45 - 6,54 (m, 1 H) 6,73 - 6,87 (m, 2 H) 7,69 - 7,80 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 10,83 (s, 1 H) 12,93 (s, 1 H)

25 Operando de un modo análogo y utilizando éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico como el material de partida, se prepararon los siguientes compuestos:

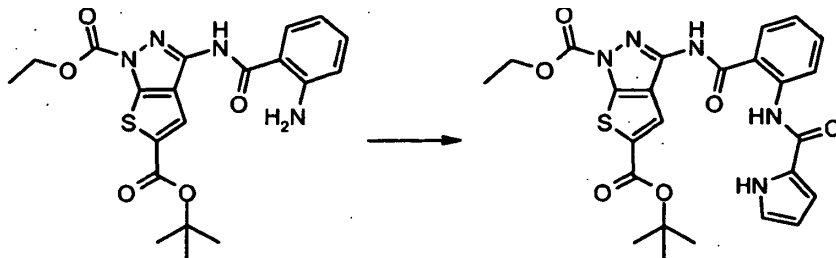
Éster terc-butílico de ácido 3-[2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico.

$[M+H]^+$ 457;

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 2,28 (s, 3 H) 2,43 - 2,59 (m, 4 H) 3,17-3,28 (m, 4 H) 6,13 - 6,31 (m, 2 H) 6,57 (br. s., 2 H) 7,68 (d, $J=9,02$ Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 10,49 (br. s., 1 H) 12,87 (br. s., 1 H)

Ejemplo 10

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico



5 A una suspensión de ácido pirrol-2-carboxílico (1 g, 9 mmol) en tolueno (7 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (2,28 mL, 27 mmol) y una cantidad catalítica de DMF. Después de 4 horas la reacción era completa. Se separó el disolvente a vacío y se trató dos veces el residuo con tolueno. Se aisló el cloruro de acilo como un sólido parduzco (1,086 g, 93 %).

10 A la solución de éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-(2-amino-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (600 mg, 1,393 mmol) y DIEA (0,595 mL, 3,482 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C, se añadió cloruro de pirrol-2-carbonilo (361 mg, 2,786 mmol) en porciones con agitación. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Después de 3,5 horas se diluyó la mezcla con DCM (30 mL) y se lavó con agua (2x50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. Por tratamiento con DCM y metanol se obtuvo el producto como un sólido blanco. Se purificó el filtrado sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 95/5) obteniéndose 460 mg (63 %) del producto.

LC-MS: Tiempo de retención 8,33; [M+H]⁺ 524;

Operando de un modo análogo y haciendo reaccionar éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-(2-amino-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico con el derivado apropiado de cloruro de acilo, se prepararon los siguientes compuestos:

20 Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 540;

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 543;

25 Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 539;

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{2-[(furan-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]ppazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 525;

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 567;

30 Operando de un modo análogo y haciendo reaccionar éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico con el derivado apropiado de cloruro de acilo, se prepararon los siguientes compuestos:

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 622;

35 Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 638;

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 641;

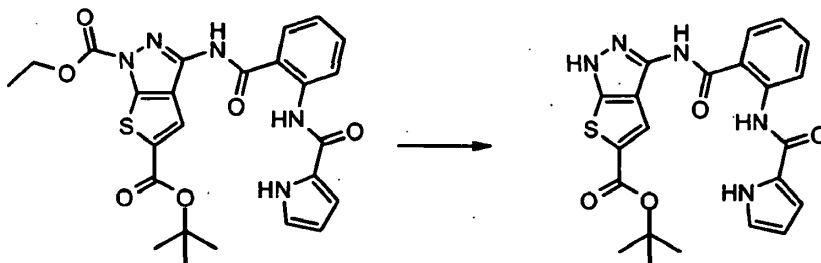
40 Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 637;

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, [M+H]⁺ 623;

Éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 665.

Ejemplo 11

Éster terc-butílico de ácido 3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico



5

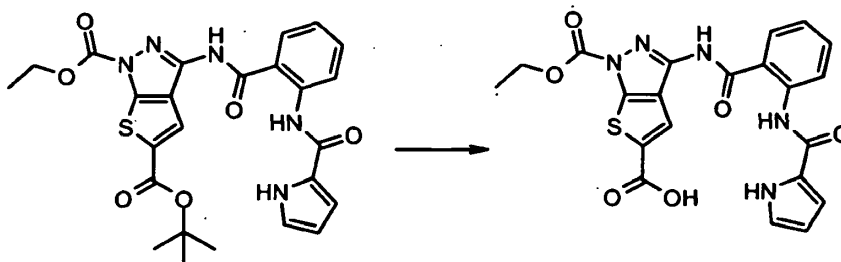
Se trató el éster terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (32 mg, 0,061 mmol) con 20 mL de una solución al 10 % de TEA/metanol durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la separación del disolvente se purificó el crudo sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 97/3) para dar 25 mg (90 %) del compuesto del título.

10 LC-MS: Tiempo de retención 6,8; $[M+H]^+$ 452.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,56 (s, 9 H) 6,14 - 6,25 (m, 1 H) 6,76 - 6,84 (m, 1H) 6,99 - 7,09 (m, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,01 - 8,09 (m, 1 H) 8,50 - 8,59 (m, 1 H) 11,43 (s, 1 H) 11,60 - 11,69 (m, 1 H) 11,80-11,91 (m, 1 H) 13,08 (s, 1 H).

Ejemplo 12

15 Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico



20 La solución de éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (460,8 mg, 0,88 mmol) en dioxano (10 mL) se trató con HCl 4 M en dioxano (10 mL) durante la noche, se separó entonces el disolvente y se trituró el residuo con éter dietílico (Et₂O, 15 mL) obteniéndose 397 mg (96 %) del producto, LC-MS: Tiempo de retención 3,7; $[M+H]^+$ 468;

Operando como se ha indicado antes y partiendo del derivado intermedio adecuado, se prepararon análogamente los siguientes compuestos:

Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 484;

25 Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 487;

Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 483;

30 Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 469;

Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 511;

Éster 1-etílico de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 566;

Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 582;

Éster 1-etílico de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 585;

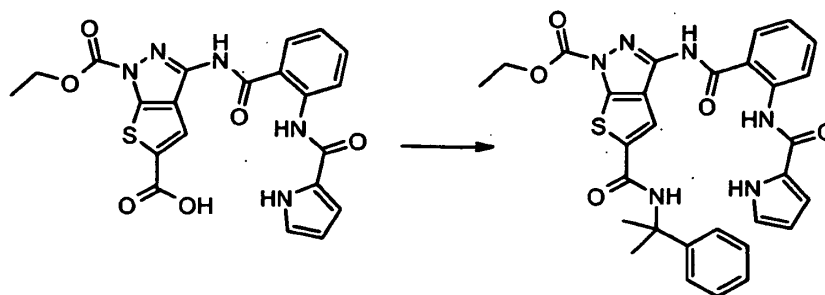
5 Éster 1-etílico de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 581;

Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 567 y

10 Éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico, $[M+H]^+$ 609.

Ejemplo 13

Éster etílico de ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)amino]benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico



15 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de éster 1-etílico de ácido 3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico (198,5 mg, 0,4246 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU, 204 mg, 0,6369 mmol), DIEA (0,29 mL, 1,6984mmol) y cumilamina (115 mg, 0,8492 mmol) en DMF (10 mL). Después de 2 horas se diluyó la mezcla con AcOEt (40 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar 495 mg de crudo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional, LC-MS: Tiempo de retención 7,36; $[M+H]^+$ 585.

20

Operando como se ha indicado antes y partiendo del derivado intermedio adecuado, se prepararon análogamente los siguientes compuestos:

Éster etílico de ácido 3-[2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 601;

25 Éster etílico de ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-[2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 604;

Éster etílico de ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-[2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 600;

30 Éster etílico de ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 586;

Éster etílico de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 628;

Éster etílico de ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 683;

35 Éster etílico de ácido 3-[2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 699;

Éster etílico de ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidropirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 702;

40 Éster etílico de ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 698;

Éster etílico de ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 684;

Éster etílico de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 726;

- 5 Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{2-[(1H-pirrol-2-carbonil) amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, LC-MS: Tiempo de retención 7,38, $[M+H]^+$ 603;

Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 619;

- 10 Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 622;

Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 618;

Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{2-[(furan-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 604;

- 15 Éster etílico de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 646;

Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 701;

- 20 Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 717;

Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 720;

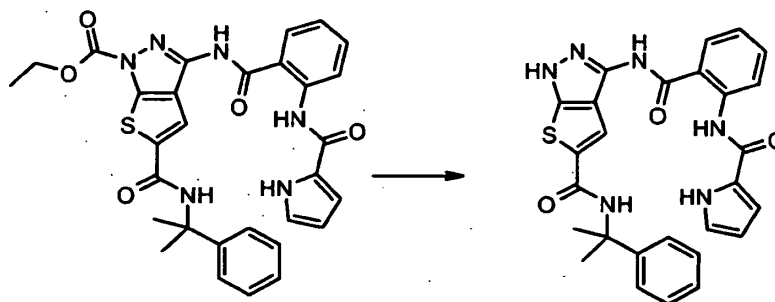
Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 716;

- 25 Éster etílico de ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 702 y

Éster etílico de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[M+H]^+$ 744,

Ejemplo 14

- 30 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico



- 35 Se trató el éster etílico de ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)amino] benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico como crudo procedente de la reacción previa con una solución al 10 % de TEA en metanol (25 mL) durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el producto por cromatografía rápida (eluyente diclorometano/metanol 97/3) (78,5 mg, 36 %),

LC-MS: Tiempo de retención 6,26; $[M+H]^+$ 513,

- 40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,68 (s, 6 H) 6,13 - 6,23 (m, 1 H) 6,85 - 6,97 (m, 1 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,15 - 7,26 (m, $J=7,19$ Hz, 2 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,57 - 7,69 (m, 1 H) 8,01 - 8,12 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,56 - 8,61 (m, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 11,33 (s, 1 H) 11,69 - 11,81 (m, 1 H) 11,80 - 11,89 (m, 1 H).

Operando como se ha indicado antes y partiendo del intermedio adecuado, se prepararon análogamente los siguientes compuestos:

[1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico

5 LC-MS: Tiempo de retención 6,27; [M+H]⁺ 531,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,64 - 1,86 (m, 6 H) 6,12 - 6,24 (m, 1 H) 6,87 - 6,96 (m, 1 H) 6,98 - 7,03 (m, 1 H) 7,05 - 7,23 (m, 3 H) 7,23 - 7,34 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 1 H) 8,05 - 8,11 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,55 - 8,67 (m, 2 H) 11,43 (ninguno, 1 H) 11,81 (s, 3 H) 13,01 (br.s, 1 H);

10 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-((E)-2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 529,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 1,94 (s, 3 H) 6,92 - 7,06 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,32 - 7,43 (m, 3 H) 7,43 - 7,52 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,25 - 8,36 (m, 1 H) 8,48 (br. s., 1 H) 10,94 (br. s., 1 H) 12,05 (br. s., 1 H) 12,71 (br. s., 1 H);

15 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 532,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 1,75 (m, 8 H) 1,77 - 1,87 (m, 2 H) 2,59 - 2,73 (m, 1 H) 3,36 - 3,44 (m, 2 H) 3,83 - 3,94 (m, 2 H) 7,14 - 7,27 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,53 - 7,62 (m, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,30 - 8,37 (m, 1 H) 8,61 (br. s., 1 H) 10,89 (br. s., 1 H) 11,23 (br. s., 1 H) 12,92 (br. s., 1 H);

20 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 528;

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 514;

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 6,70 (dd, J=3,54, 1,71 Hz, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 4 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 7,99 - 8,07 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,49 - 8,65 (m, 2 H) 11,35 (br. s., 1 H) 11,83 (br. s., 1 H) 12,98 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(furan-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 514,

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 6,88 - 6,93 (m, 1 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 3 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,56 - 7,68 (m, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 8,01 - 8,09 (m, 1 H) 8,15 (br. s., 1 H) 8,39 - 8,41 (m, 1 H) 8,42 - 8,50 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 11,32 (br. s., 1 H) 11,58 (br. s., 1 H) 12,94 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 556,

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,19 Hz, 1 H) 1,67 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 4,46 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 3 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 8,02 - 8,10 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,43 - 8,51 (m, 1 H) 8,64 (br. s., 1 H) 11,33 (br. s., 1 H) 12,95 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(2-ilsobutirilamino-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 490,

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, 6 H) 1,67 (s, 6 H) 2,54 - 2,67 (m, 1 H) 7,14 - 7,26 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 1 H) 7,87 - 7,98 (m, 1 H) 8,11 (br. s., 1 H) 8,27 - 8,35 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 10,78 (br. s., 1 H) 11,20 (br. s., 1 H) 12,90 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 528,

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 (s, 6 H) 4,10 (s, 3 H) 6,97 (s, 1 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 3 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 7,99 - 8,09 (m, 1 H) 8,13 (br. s., 1 H) 8,35 - 8,48 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 11,33 (br. s., 1 H) 11,78 (br. s., 1 H) 12,92 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 528,

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 (s, 6 H) 3,93 (s, 3 H) 6,76 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 3 H) 7,34 - 7,39 (m, 2 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H) 7,84 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 7,91 - 8,01 (m, 1 H) 8,12 (br. s., 1 H) 8,59 - 8,66 (m, 2 H) 11,28 (br. s., 1 H) 11,66 (s, 1 H) 12,93 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-{2-[(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 527,

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 3,91 (s, 3 H) 6,06 - 6,12 (m, 1 H) 6,89 - 6,95 (m, 1 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,33-7,42 (m, 2 H) 7,54 - 7,66 (m, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 8,13 (br. s., 1 H) 8,49 - 8,66 (m, 2 H) 11,31 (br. s., 1 H) 11,69 (br. s., 1 H) 12,94 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-{2-[(tiazol-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 531,

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 (s, 6 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 8,06 (br. s., 1 H) 8,54 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,64 - 8,70 (m, 1 H) 9,22 (d, 1 H) 11,31 (br. s., 1 H) 12,06 (s, 1 H) 12,92 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-{2-[(1H-pirrol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 513,

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 6,51 - 6,57 (m, 1 H) 6,79 - 6,85 (m, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,40 - 7,43 (m, 1 H) 7,53 - 7,64 (m, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,56 - 8,67 (m, 2 H) 11,27 (s, 1 H) 11,36 (br. s., 1 H) 11,52 (s, 1 H) 12,94 (s, 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-{2-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 514,

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 7,11 - 7,15 (m, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,24 - 7,35 (m, 3 H) 7,35 - 7,42 (m, 3 H) 7,59 - 7,72 (m, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,57 - 8,69 (m, 2 H) 11,31 (s, 1 H) 11,91 (s, 1 H) 12,93 (s, 1 H) 13,32 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(2-benzoilamino-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 524,

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 3 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,54 - 7,73 (m, 5 H) 7,96 - 8,03 (m, 2 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H) 8,16 (br. s., 1 H) 8,60 (s, 1 H) 11,36 (br. s., 1 H) 11,98 (br. s., 1 H) 12,95 (s, 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-{2-[(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 528,

30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 4,02 (s, 3 H) 7,07 - 7,08 (m, $J=0,98$ Hz, 1 H) 7,15 - 7,21 (m, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 3 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H) 7,45 (d, $J=0,61$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,07 (br. s., 1 H) 8,54 - 8,66 (m, 2 H) 11,31 (br. s., 1 H) 11,94 (s, 1 H) 12,93 (br. s., 1 H);

(1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(2-fenilacetilamino-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 538,

35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 (s, 6 H) 3,76 (s, 2 H) 7,15 - 7,26 (m, 3 H) 7,26 - 7,34 (m, 4 H) 7,35 - 7,44 (m, 4 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,22 - 8,29 (m, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 11,23 (s, 1 H) 12,90 (s, 1 H); (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-{2-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 530,

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,65 (t, $J=8,17$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=3,78$ Hz, 1 H) 7,90 (dd, $J=4,94, 0,91$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=8,17$ Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 11,37 (s, 1 H) 12,00 (br. s., 1 H) 12,95 (s, 1 H);

40 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-{2-[(tiofeno-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 530,

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 (s, 6 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 3 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,59 (dd, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,68 (dd, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,34 (dd, 1 H) 8,51 - 8,59 (m, 1 H) 8,62 (br. s., 1 H) 11,37 (br. s., 1 H) 11,88 (br. s., 1 H) 12,96 (br. s., 1 H);

45 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-{2-[(5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 528,

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 6,52 (s, 1 H) 7,13 - 7,27 (m, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H) 7,55 - 7,67 (m, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,57 - 8,70 (m, 2 H) 11,28 (br. s., 1 H) 11,68 (br. s., 1 H) 12,92 (br. s., 1 H) 13,05 (br. s., 1 H);

50 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-(2-acetilamino-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 462,

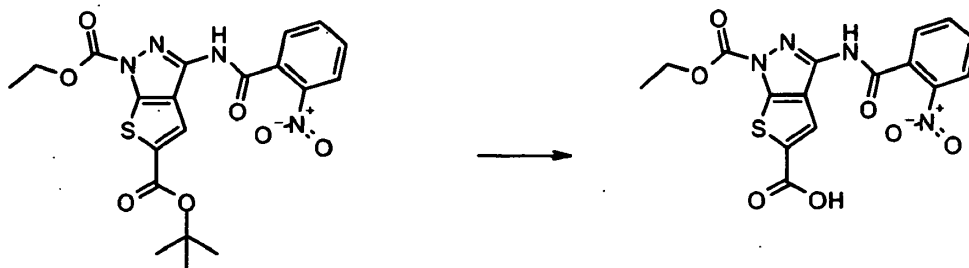
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 7,11 - 7,26 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,52 - 7,61 (m, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 1 H) 8,08 - 8,28 (m, 2 H) 8,60 (br. s., 1 H) 10,57 (br. s., 1 H) 11,21 (br. s., 1 H) 12,88 (br. s., 1 H);
- 5 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(tetrahidro-pirano-4-ilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 504,
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 - 1,50 (m, 2 H) 1,67 (s, 6 H) 1,90 - 2,04 (m, 2 H) 3,43 - 3,55 (m, 2 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 3,80 - 3,94 (m, 2 H) 6,54 - 6,69 (m, 1 H) 6,82 - 6,93 (m, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,33 - 7,45 (m, 3 H) 7,67 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 7,77 - 7,87 (m, 1 H) 8,08 (s; 1 H) 8,60 (br. s., 1 H) 10,79 (br. s., 1 H) 12,82 (br. s., 1 H);
- 10 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(2-fluoro-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 542,
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 (s, 6 H) 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 7,24 - 7,44 (m, 7 H) 7,57 - 7,71 (m, 2 H) 7,88 - 7,96 (m, 1 H) 7,96 - 8,03 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,47 - 8,59 (m, 2 H) 11,31 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H) 12,92 (s, 1 H);
- 15 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3- {2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 622,
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 2,33 - 2,46 (m, 4 H) 3,19 - 3,27 (m, 4 H) 7,03 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,58 - 7,66 (m, 1 H) 7,86 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,66 - 8,71 (m, 1 H) 11,36 (br. s., 1 H) 11,97 (br. s., 1 H) 12,97 (br. s., 1 H);
- 20 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 623;
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 621;
- 25 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 607;
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(2-metil-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 538;
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(2-metoxi-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 554;
- 30 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(4-metil-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 538;
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(4-metoxi-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 554;
- 35 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-(4-fluoro-benzoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 542,
- 1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3- {2-[(5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 546,
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 6,52 (s, 1 H) 7,02 - 7,19 (m, 2 H) 7,18 - 7,31 (m, 2 H) 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 1 H) 7,89 - 7,98 (m, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,59 - 8,72 (m, 2 H) 11,27 (br. s., 1 H) 11,67 (br. s., 1 H) 12,92 (br. s., 1 H) 13,06 (br. s., 1 H);
- 40 1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-(2-acetilamino-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 480,
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 (s, 6 H) 2,10 (s, 3 H) 7,01 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,31 (m, 2 H) 7,31 - 7,42 (m, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 1 H) 7,79 - 7,91 (m, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,17 - 8,26 (m, 1 H) 8,65 (br. s., 1 H) 10,56 (br. s., 1 H) 11,18 (br. s., 1 H) 12,86 (br. s., 1 H);
- 45 1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[2-((E)-2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoilamino)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, [M+H]⁺ 547,
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 1,95 (s, 3 H) 6,95 - 7,20 (m, 3 H) 7,21 - 7,31 (m, 1 H) 7,31 - 7,44 (m, 2 H) 7,43 - 7,53 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1 H) 8,53 (br. s., 1 H) 10,97 (br. s., 1 H) 12,04 (br. s., 1 H) 12,74 (br. s., 1 H);
- 50

- 1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 550,
- 5 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 - 1,73 (m, 2 H) 1,73 (s, 6 H) 1,77 - 1,87 (m, 2 H) 2,59 - 2,72 (m, 1 H) 3,34 - 3,43 (m, 2 H) 3,85 - 3,94 (m, 2 H) 7,04 - 7,19 (m, 2 H) 7,19 - 7,32 (m, 2 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,53 - 7,62 (m, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,29 - 8,40 (m, 1 H) 8,66 (br. s., 1 H) 10,91 (br. s., 1 H) 11,23 (br. s., 1 H) 12,91 (br. s., 1 H);
- 1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 546;
- 10 1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 532;
- 1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 574,
- 15 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,73 (s, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 4,46 (q, J=7,19 Hz, 2 H) 6,74 (s, 1 H) 7,03 - 7,18 (m, 2 H) 7,21 - 7,35 (m, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 8,01 - 8,11 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,43 - 8,54 (m, 1 H) 8,70 (br. s., 1 H) 11,34 (br. s., 1 H) 11,75 (br. s., 1 H) 12,95 (br. s., 1 H);
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(E)-2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoilamino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, sal hidrocioruro, $[M+H]^+$ 627,
- 20 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 3,01-3,68 (m, 8 H) 6,92 (dd, J=8,78, 2,32 Hz, 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 8,04 (d, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,12 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 10,38 (br. s., 1 H) 11,23 (br. s., 1 H) 12,64 (br. s., 1 H);
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[4-(4-metil-piperon-1-il)-2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 630;
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 626;
- 25 (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 612;
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 654;
- (1-Metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 611;
- 30 [1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[2-[(E)-2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoilamino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 645;
- [1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 648;
- 35 [1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 644;
- [1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 630;
- [1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 672 y
- 40 [1-(2-Fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida del ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+M]^+$ 629.
- Bencilamida del ácido 3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 485,
- 45 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,45 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 6,10 - 6,18 (m, 1 H) 6,77 - 6,85 (m, 1 H) 6,95 - 7,03 (m, 1 H) 7,15 - 7,29 (m, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 5 H) 7,54 - 7,68 (m, 1 H) 7,96 - 8,12 (m, 2 H) 8,48 - 8,60 (m, 1 H) 9,18 (br. s., 1 H) 11,34 (br. s., 1 H) 11,60 (br. s., 1 H) 11,81 (br. s., 1 H) 12,98 (br. s., 1 H);
- ((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 3-[2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico, $[M+H]^+$ 499,

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 5,08 - 5,19 (m, 1 H) 6,13 - 6,20 (m, 1 H) 6,83 - 6,89 (m, 1 H) 6,99 - 7,04 (m, 1 H) 7,16 - 7,28 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,52 - 8,60 (m, 1 H) 8,98 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 11,33 (s, 1 H) 11,66 (s, 1 H) 11,83 (br. s., 1 H) 12,97 (s, 1 H).

5 Ejemplo 15

Éster 1-etílico del ácido 3-(2-nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico



A una solución de 5,380 g de éster terc-butílico éster 1-etílico del ácido 3-(2-nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico en 25 mL de diclorometano se añadió lentamente TFA (25 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora la mezcla de reacción se seca completamente. Se recoge el sólido incoloro con éter etílico obteniéndose 4,052 g (86 %) del compuesto del título.

LC-MS: Tiempo de retención 3,12; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,41 (t, 3 H) 4,50 (q, 2 H) 7,80 - 7,95 (m, 3H) 8,06 (s, 1H) 8,19 (dd, 1H) 12,13 (s, 1H) 13,48 (br.s, 1H).

15 Operando de un modo análogo y utilizando éster 5-terc-butílico éster 1-etílico de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico como el material de partida, se prepararon los siguientes compuestos:

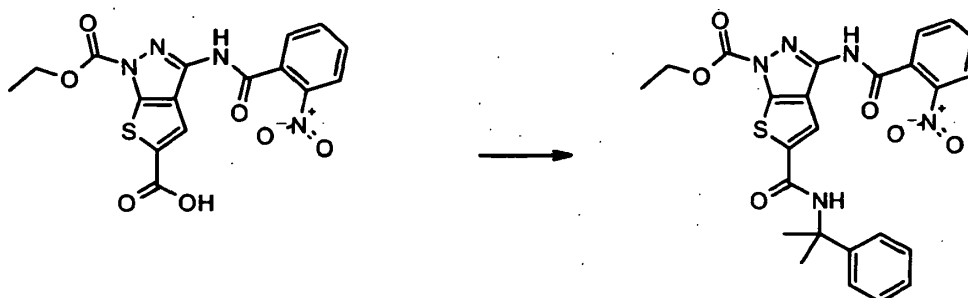
Trifluoroacetato de éster 1-etílico del ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico.

20 LC-MS: Tiempo de retención 2,11; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,41 (t, 3 H) 2,88 (s, 3H) 3,10-3,65 (m, 6H) 4,15 (br. s, 2H) 4,51 (q, 2 H) 7,36 (dd 1H) 7,60 (d, 1H) 7,78 (d, 1H) 8,00 (s, 1H) 9,76 (br. s, 1 H) 12,01 (s, 1 H).

Ejemplo 16

Éster etílico del ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-(2-nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico



25 A una solución de 1,995 g (4,93 mmol) de éster 1-etílico del ácido 3-(2-Nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1,5-dicarboxílico en tolueno (35 mL) se añadió un volumen total de 7,5 ml de SOCl_2 a lo largo de una etapa. La suspensión así obtenida se calentó a 80 °C durante 7 horas y después se evaporó a sequedad. Se recogió el sólido con tolueno y se secó totalmente dos veces. Después se disolvió el sólido en diclorometano (30 mL) y se añadió
30 gota a gota a una solución de 1,334 g (9,86 mmol) de cumilamina y DIEA (3,37 mL, 19,73 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche, se lavó con HCl 1 N, salmuera, agua, se secó totalmente con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. Se purificó entonces el crudo por cromatografía en gel de sílice (columna de cromatografía rápida) eluyendo con diclorometano-metanol 99:1. Se aisló así el compuesto del título como un sólido incoloro (1,80 g 70 %). LC-MS: Tiempo de retención 6,67; $[\text{M}+\text{H}]^+$
35 522.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,38 (t, 3 H) 1,69 (s, 6H) 4,47 (q, 2H) 7,19 (t 1H) 7,31 (t, 2H) 7,39 (d, 2H) 7,77-7,95 (m, 3H) 8,20 (br. d, 1H) 8,38 (s, 1H) 8,94 (s, 1 H) 12,09 (s, 1 H).

Operando como se ha indicado antes y partiendo del derivado intermedio adecuado, se prepararon análogamente los siguientes compuestos:

- 5 Éster etílico del ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-(2-nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico.

LC-MS: Tiempo de retención 6,97; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540;

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 4,47 (d, $J=7,19$ Hz, 2 H) 7,04 - 7,19 (m, 2 H) 7,21 - 7,32 (m, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 1 H) 7,77-7,87 (m, 2 H) 7,87 - 7,96 (m, 1 H) 8,14 - 8,27 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H);

Éster etílico del ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 620,

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,39 - 2,60 (m, 4 H) 3,36 - 3,47 (m, 4 H) 4,48 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,46 - 7,50 (m, 1 H) 7,61 - 7,77 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 11,88 (s, 1 H);

Éster etílico del ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-(2-nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 605,

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,69 (s, 6 H) 1,72 - 1,82 (m, 4 H) 2,40 - 2,60 (m, 4 H) 3,78 (s, 2 H) 4,49 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,74 - 7,85 (m, 2 H) 8,06 - 8,12 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 12,05 (s, 1 H);

Éster etílico del ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-(2-nitro-4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 619,

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,41 - 1,47 (m, 2 H) 1,50 - 1,61 (m, 4 H) 1,69 (s, 6 H) 2,35 - 2,45 (m, 4 H) 3,62 (s, 2 H) 4,47 (d, $J=7,19$ Hz, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,74 - 7,86 (m, 2 H) 8,05 - 8,12 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 12,03 (s, 1 H);

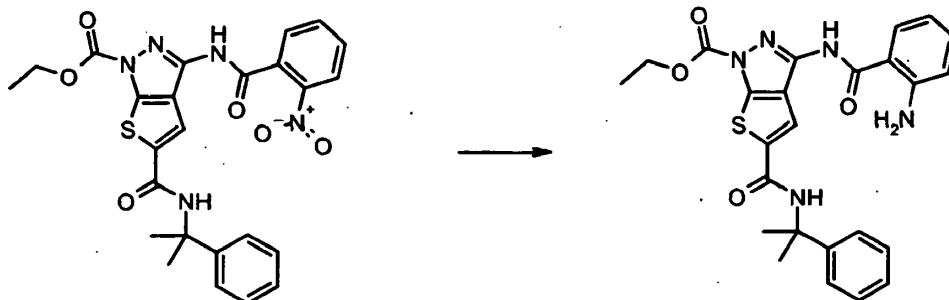
Éster etílico del ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-2-nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 621,

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 1,69 (s, 6 H) 3,25-3,75 (m, 4H) 3,85 (br. s., 2 H) 3,96 (br. s., 2 H) 4,48 (q, $J=7,03$ Hz, 2 H) 4,56 (br. s., 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,92 (d, $J=7,93$ Hz, 1 H) 8,17 (br. s., 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,54 (br. s., 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,12 (br. s., 1 H) 11,82 (br. s., 1 H) 12,13 (s, 1 H);

Éster etílico del ácido 5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-benzoilamino]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 638.

Ejemplo 17

- 35 Éster etílico del ácido 3-(2-amino-benzoilamino)-5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico



40 La suspensión de 1,8 g (3,451 mmol) de éster etílico del ácido 5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-3-(2-nitro-benzoilamino)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico y 500 mg de Pd/C (10 %) en 45 mL de acetato de etilo, se agitó bajo presión de hidrógeno (275,8 kPa). Se renovó el catalizador (500 mg) después de 8 horas y se trató la mezcla durante 8 horas más. Se filtró entonces el catalizador sobre un lecho de celita y se separó el disolvente a vacío. Se

purificó el crudo sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 98/2) dando 1.44 mg (85 %) del compuesto del título.

LC-MS: Tiempo de retención 7,12; [M+H]⁺ 492,

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,69 (s, 6 H) 4,48 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 6,53 - 6,63 (m, 1 H) 6,69 (br. s., 2 H) 6,77 - 6,83 (m, 1 H) 7,14 - 7,35 (m, 4 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,78 - 7,88 (m, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 11,33 (br. s., 1H).

Operando como se ha indicado antes y partiendo del derivado intermedio adecuado, se prepararon análogamente los siguientes compuestos:

10 Éster etílico de ácido 3-(2-amino-benzoilamino)-5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, [M+H]⁺ 510,

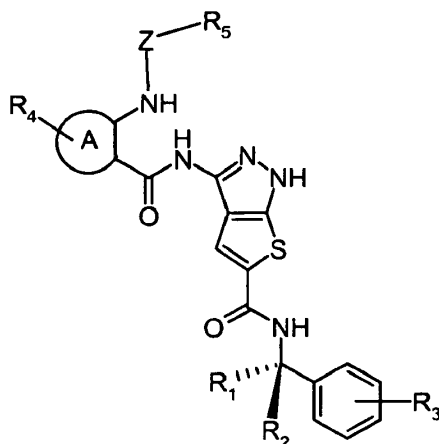
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 4,48 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 6,53 - 6,62 (m, 1 H) 6,69 (br. s., 2 H) 6,78 - 6,85 (m, 1 H) 7,04 - 7,19 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 7,34 - 7,44 (m, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H) 11,33 (br. s., 1 H);

15 Éster etílico de ácido 3-[2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, [M+H]⁺ 590.

Éster etílico de ácido 3-[2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-5-[1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-tieno[2,3-c]pirazol-1-carboxílico, [M+H]⁺ 608.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



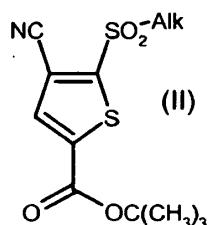
en la que

- 5 A es un anillo arilo, en el que el sustituyente -NHZ_{R5} está en la posición orto con respecto al conector CONH;
- R₁ y R₂ son iguales o diferentes e, independientemente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado,
- R₃ es un átomo de hidrógeno o de halógeno;
- R₄ es un hidrógeno o un grupo seleccionado de (1-metil-piperazin-4-il) y (pirrolidin-1-il)metil;
- 10 Z es un enlace directo o >C=O;
- R₅ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo y heteroarilo saturado; en donde el sustituyente, cuando está presente, es un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de alquilo, arilo, alcoxi, ciano, hidroxilo, alquil-heterociclilo y heterociclilo-alquilo;
- o los tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 15 2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que es (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico o [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico.
- 20 3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que se selecciona del grupo que consiste en:
- i. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- ii. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 25 iii. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico,
- iv. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{2-[(furan-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 30 v. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- vi. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- vii. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;

- viii. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- ix. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(2-[(furan-2-carbonil)-amino]-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 5 x. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- xi. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 10 xii. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- xiii. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- xiv. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 15 xv. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- xvi. (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- xvii. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[2-[(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 20 xviii. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(tetrahidro-pirano-4-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- xix. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- 25 xx. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[2-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico;
- xxi. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[2-[(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico y
- 30 xxii. [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-{4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[(1H-pirrol-2-carbonil)-amino]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico.

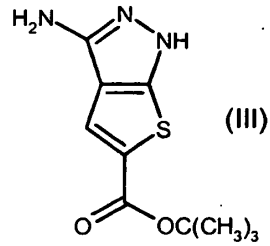
4. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II),



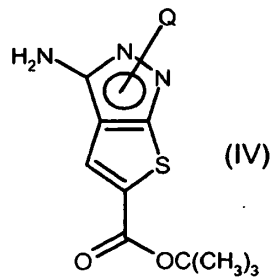
- 35 en la que Alk representa un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, con hidrazina o una sal de hidrazina y tratar el intermedio resultante 4-ciano-5-hidrazinotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo en condiciones ácidas;

b) hacer reaccionar el compuesto ciclado resultante de la fórmula (III)



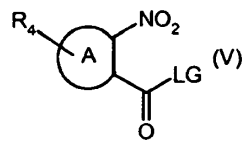
con cualquier agente protector adecuado del átomo de nitrógeno del pirazol,

c) acilar el compuesto resultante de la fórmula (IV)



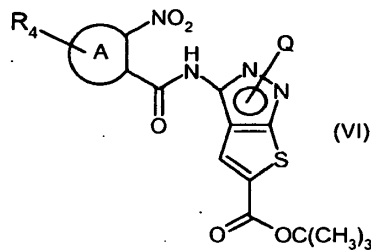
5

en la que Q representa dicho grupo protector con un compuesto de la fórmula (V)



en la que A y R₄ son como se definen en la reivindicación 1, y LG representa un grupo saliente adecuado,

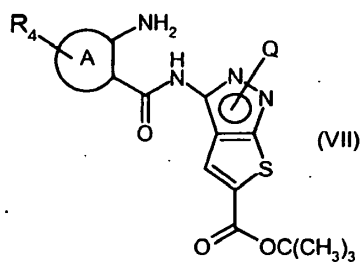
d) reducir el grupo nitro del compuesto resultante de la fórmula (VI)



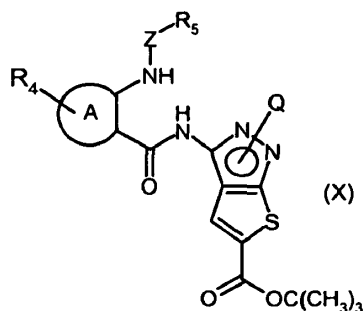
10

en la que A, R₄ y Q son como se han definido antes, y o bien

e) acilar el compuesto resultante de la fórmula (VII)



en la que A, R₄ y Q son como se han definido antes, con un compuesto de la fórmula R₅-Z-LG (VIII) cuando Z es >C=O y R₅ es como se define en la reivindicación 1 y LG es como se ha definido antes; para obtener así un compuesto de la fórmula (X)



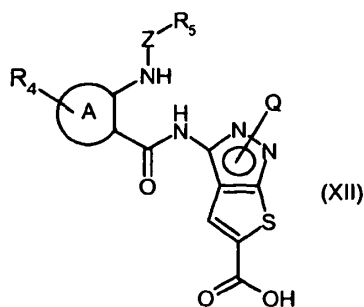
5 en la que A, R₄, R₅ y Q son como se han definido antes, y Z es >C=O;

o bien

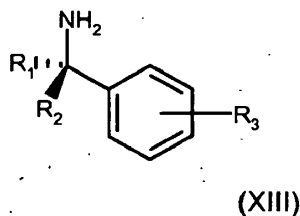
10 e') tratar un compuesto de la fórmula (VII) como se ha definido antes con un compuesto carbonilo de la fórmula W-CO-Y (XI) en donde W y Y son átomos de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo C₁-C₅ o heteroarilo saturado, en donde el sustituyente, cuando está presente, es grupo alcoxi, en presencia de un agente reductor conveniente, para obtener así un compuesto de la fórmula (X) como se han definido antes, en donde Z es un enlace directo y

f) hidrolizar selectivamente el grupo éster terc-butílico del compuesto resultante de la fórmula (X) como se ha definido antes;

g) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (XII)

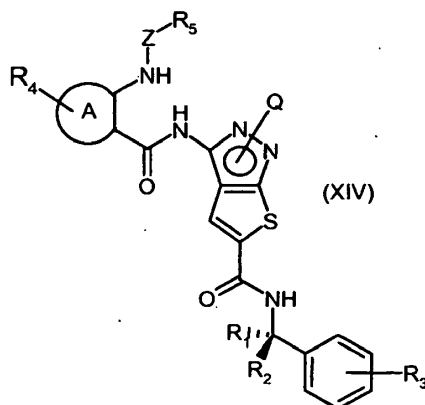


15 en la que A, R₄, R₅ y Q son como se han definido antes, y Z es como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (XIII)



20 en la que R₁, R₂ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1, en presencia de cualquier agente de condensación adecuado, y

i) desproteger el compuesto resultante de la fórmula (XIV) separando el grupo protector Q del átomo de nitrógeno del pirazol:

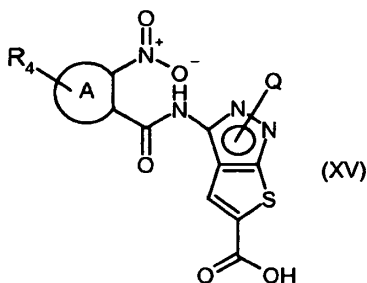


5 en donde A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Q y Z son como se han definido antes para obtener así un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, y si se desea, convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) como se ha definido antes en un compuesto diferente de la fórmula (I) mediante reacciones bien conocidas y si se desea, convertir el compuesto de la fórmula (I) como se ha definido antes en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir la sal del mismo en el compuesto libre de la fórmula (I) como se ha definido antes.

10 5. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

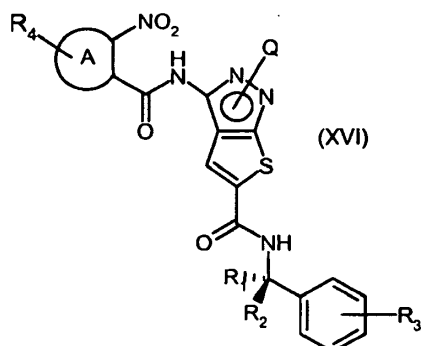
j) hidrolizar selectivamente el grupo éster terc-butílico del compuesto de la fórmula (VI) como se define en la reivindicación 9.

k) hacer reaccionar el compuesto resultante de la fórmula (XV)



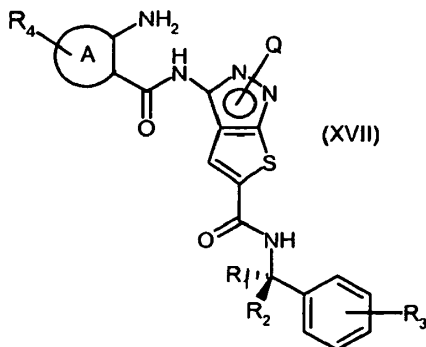
15 en donde A, R₄ y Q son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (XIII) como se define en la reivindicación 9, en presencia de cualquier agente de condensación adecuado, y

l) reducir el grupo nitro del compuesto resultante de la fórmula (XVI)



en donde A, R₁, R₂, R₃, R₄ y Q son como se definen en la reivindicación 9, y o bien

m) acilar el compuesto resultante de la fórmula (XVII)



5 en la que A, R₁, R₂, R₃, R₄ y Q son como se han definido antes, con un compuesto de la fórmula R₅-Z-LG (VIII) cuando Z es >C=O y R₅ y LG son como se definen en la reivindicación 9; para obtener así un compuesto de la fórmula (XIV) como se define en la reivindicación 9 en donde Z es >C=O;

o bien

10 m') tratar un compuesto de la fórmula (XVII) como se ha definido antes con un compuesto carbonilo de la fórmula (XI) como se define en la reivindicación 9, en presencia de un agente reductor conveniente, para obtener así un compuesto de la fórmula (XIV) como se ha definido antes, en donde Z es un enlace directo y finalmente desproteger el compuesto resultante de la fórmula (XIV) como se describe en la reivindicación 9 en la etapa i).

6. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, para uso como medicamento.

15 7. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, para uso como un medicamento para el tratamiento de trastornos de la proliferación celular causados por y/o asociados con una alteración de la actividad de las proteínas cinasas tales como los causados por y/o asociados con una alteración de la actividad de las Aurora cinasas o IGF-1R.

8. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, para uso según la reivindicación 7, caracterizado porque el trastorno de la proliferación celular se selecciona del grupo que consiste en cáncer, enfermedad de Alzheimer, infecciones víricas, enfermedades auto-inmunes y trastornos neurodegenerativos.

20 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 10. Un producto o kit que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas del mismo como se definen en la reivindicación 9, y uno o más agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para uso simultáneo, independiente o secuencial en terapia anticáncer.