

(11) Número de Publicação: **PT 1711177 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/4162 (2007.10) **A61P 35/00**
(2007.10)

A61P 31/12 (2007.10) **A61P 25/28** (2007.10)

A61P 17/06 (2007.10) **A61P 19/02** (2007.10)

A61P 9/10 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.02.02**

(30) Prioridade(s): **2004.02.03 US 541452 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.10.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.05.28**
173/2008

(73) Titular(es):

PFIZER ITALIA S.R.L.

VIA SS 156 KM. 50 04100 LATINA

IT

(72) Inventor(es):

MARIO VARASI

IT

DANIELE FANCELLI

IT

SIMONA BINDI

IT

PAOLA VIANELLO

IT

SERGIO VIOGLIO

IT

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 1H-TIENO[2,3-C]PIRAZOLE ÚTEIS COMO INIBIDORES DE QUINASE I**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE 1H-TIENO[2,3-c]PIRAZOLE ÚTEIS COMO INIBIDORES
DE QUINASE I"**

São revelados derivados de tieno[2,3-c]pirazole de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, tal como definido na especificação, processo para a sua preparação e composições farmacêuticas que os incluam; os compostos da invenção podem ser úteis em terapia, no tratamento de doenças associadas com uma actividade desregulada de proteína quinase, como o cancro.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 1H-TIENO[2,3-c]PIRAZOLE ÚTEIS COMO INIBIDORES DE QUINASE I"

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**Campo da Invenção**

A presente invenção relaciona-se com derivados de tieno-pirazole, com um processo para a sua preparação, com composições farmacêuticas que os incluam e com o seu uso como agentes terapêuticos, particularmente no tratamento de cancro e de perturbações de proliferação de células.

Discussão dos Fundamentos

O mau funcionamento de quinases de proteína (PKs) é o traço distintivo de numerosas doenças. Uma grande parte dos oncogenes e proto-oncogenes envolvidos em cancros humanos que codificam para PKs. As actividades melhoradas de PKs também estão implicadas em muitas doenças não malignas, tais como hiperplasia benigna da próstata, adenomatose familiar, polipose, neuro-fibromatose, psoríase, proliferação vascular de células macias associada com aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite glomerulonefrite e restenose e estenose pós-cirúrgica.

As PKs também estão implicadas em condições inflamatórias e na multiplicação de vírus e parasitas. As PKs podem também ter um papel principal na patogénese e no desenvolvimento de perturbações neurodegenerativas.

Para uma referência geral ao mau funcionamento ou à desregulação de PKs ver, por exemplo, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459-465.

Entre as várias quinases de proteína conhecidas na técnica como estando implicadas no crescimento de células de cancro estão as quinases Aurora, em particular Aurora-2.

Verificou-se que a Aurora-2 estava sobre-expressa num certo número de tipos diferentes de tumores. O seu locus de genes tem mapa a 20q13, uma região cromossómica frequentemente amplificada em muitos cancros, incluindo cancro da mama [*Cancer Res.* 1999, 59(9), 2041-4] e cólon.

A amplificação 20q13 correlaciona-se com baixo prognóstico em pacientes com cancro da mama negativo em nodos e o aumento de expressão de Aurora-2 é indicativo de baixa prognose e tempo de sobrevivência diminuído em pacientes de cancro da bexiga [*J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, 94(17), 1320-9]. Para uma referência geral ao papel de Aurora-2 na função anormal de centrossoma no cancro ver também *Molecular Cancer Therapeutics*, 2003, 589-595 e *Curr. Opin. Genet. & Dev.* 2004, 14(1), 29-36.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objectivo da presente invenção fornecer compostos, os quais são úteis na terapia como agentes contra um hospedeiro de doenças causadas por e/ou associadas a uma actividade desregulada de proteína quinase, mais particularmente, actividade de quinases Aurora.

É um outro objectivo fornecer compostos os quais são imbuídos de actividade de inibição de proteína quinase e, mais particularmente, actividade de inibição de quinases Aurora.

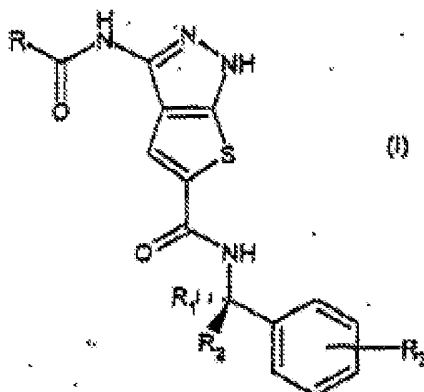
Os presentes inventores descobriram agora que alguns compostos de tieno-pirazole, e os seus derivados, estão imbuídos com actividade de inibição de quinase de proteína, e.g., actividade de inibição de quinases Aurora.

Mais especificamente, os compostos desta invenção são úteis no tratamento de uma variedade de cancros incluindo, mas não limitado a: carcinoma tal como da bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo cancro de pulmão de células pequenas, esófago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cerviz, tiróide, próstata e pele, incluindo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide, incluindo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de célula-B, linfoma de célula-T, linfoma de

Hodgkin, linfoma não de Hodgkin, linfoma de células "cabeludas", e linfoma de Burkett; tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide, incluindo leucemias mielogénicas agudas e crónicas, síndrome mielodisplástico e leucemia promielocítica; tumores de origem mesenquimal, incluindo fibrosarcoma e rabdomiosarcoma; tumores do sistema nervoso central e periférico, incluindo astrocitoma, neuroblastoma, glioma e schwannomas; outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoxantoma, cancro folicular da tiróide e sarcoma de Kaposi.

Devido ao papel chave das PKs e das quinases Aurora na regulação da proliferação celular, estes derivados de tieno-pirazole são também úteis no tratamento de uma variedade de perturbações de proliferação de células tais como, por exemplo, hiperplasia benigna da próstata, adenomatose familiar, neuro-fibromatose, psoríase, proliferação de células vasculares macias associada com a aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite glomerulonefrite e restenose e estenose pós-cirúrgica.

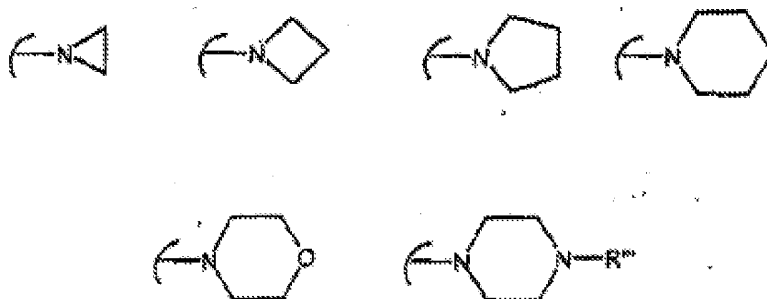
De acordo com isto, é aqui revelado um uso de acordo com a reivindicação 1 para o tratamento de perturbações de proliferação de células causadas por e/ou associadas com uma actividade alterada de quinase de proteína, o qual inclui a administração a um mamífero com essa necessidade de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I)



em que

R é um grupo hetero-arilo ou arilo opcionalmente substituído

R₁ e R₂ representam, o mesmo ou diferente e independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio um alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado ou um grupo -CCNH₂ ou -CH₂NR'R'' ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R₁ e R₂ podem formar um grupo cicloalquilo C₃-C₆; com a restrição de que pelo menos um de R₁ e R₂ é outro que não um átomo de hidrogénio; R' e R'' representam, o mesmo ou diferente e independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado ou, tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R' e R'' podem formar um anel heterocíclico de fórmula



em que R''' é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado;

R₃ é um átomo de halogénio ou de hidrogénio ou um grupo seleccionado de entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado ou alcoxilo C₁-C₃;

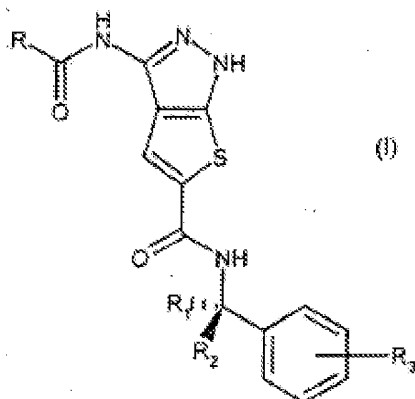
ou os seus isómeros ópticos, tautómeros e sais farmacologicamente aceitáveis.

O uso acima permite o tratamento de perturbações de células proliferativas causadas por e/ou associadas com actividade alterada de quinases Aurora.

Num modelo de realização preferido do método descrito acima, a perturbação de células proliferativas é o cancro.

Os tipos específicos de cancro que podem ser tratados incluem o carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide ou linfóide, tumores de origem mesenquimal, tumores do sistema nervoso central e periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocantoma, cancro folicular da tiróide e síndrome de Kaposi.

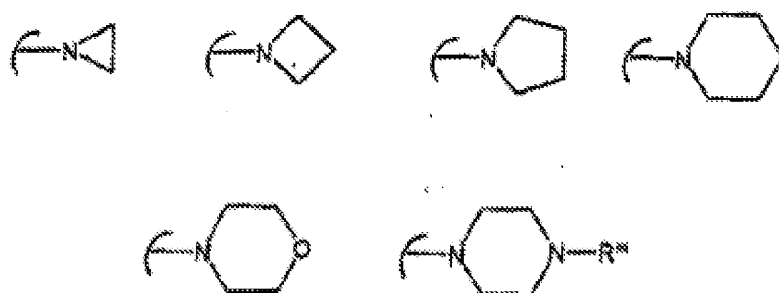
A presente invenção também fornece um composto de fórmula (I)



em que

R é um grupo hetero-arilo ou arilo opcionalmente substituído;

R₁ e R₂ representam, o mesmo ou diferente e independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, um alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado ou um grupo -CONH₂ ou -CH₂NR'R'' ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R₁ e R₂ podem formar um grupo cicloalquilo C₃-C₆: com a restrição de que pelo menos um de R₁ e R₂ é outro que não um átomo de hidrogénio; R' e R'' representam, o mesmo ou diferente e independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado ou, tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R' e R'' podem formar um anel heterocíclico de fórmula



em que R''' é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado;

R₃ é um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo seleccionado de entre hidroxilo, ciano, alcoxilo C₁-C₃ ou alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado;

ou os seus isómeros ópticos, tautómeros e sais farmacêuticamente aceitáveis.

A presente invenção também inclui métodos de síntese de compostos de tieno-pirazole de fórmula (I) e os sais farmacêuticamente aceitáveis, bem como as composições farmacêuticas que os incluem.

Uma apreciação mais completa da invenção e muitas das suas vantagens relacionadas podem ser facilmente obtidas à medida que a mesma se torna mais bem compreendida por referência à seguinte descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

São conhecidos na técnica vários compostos heterocíclicos como inibidores de proteína quinase. Como um exemplo, os derivados de 2-carboxamido-pirazole e 2-ureido-pirazole foram revelados como inibidores de quinase de proteína nos pedidos de patente internacionais WO 01/12189, WO 01/12188, WO 02/48114 e WO 02170515, todos em nome do próprio requerente. Também foram revelados compostos bicíclicos fundidos incluindo fracções de pirazole e tendo actividade de inibição de quinase em WO/69846, WO

03/028720, WO 03/097610, bem como nos pedidos WO2004007504 e WO2004013146 (respectivamente reivindicando prioridade em relação a US 60/396.174 de 17 de Julho de 2002; e US 60/398, 121 de 25 de Julho de 2002) todas em nome do próprio requerente.

Adicionalmente, os derivados de 5-fenilsulfonil-tieno[2,3-c]pirazole também são conhecidos na técnica como intermediários sintéticos para a preparação de estruturas heterocíclicas mais complexas, tal como reportado em Monatshefte für Chemie 128, 687-696 (1997).

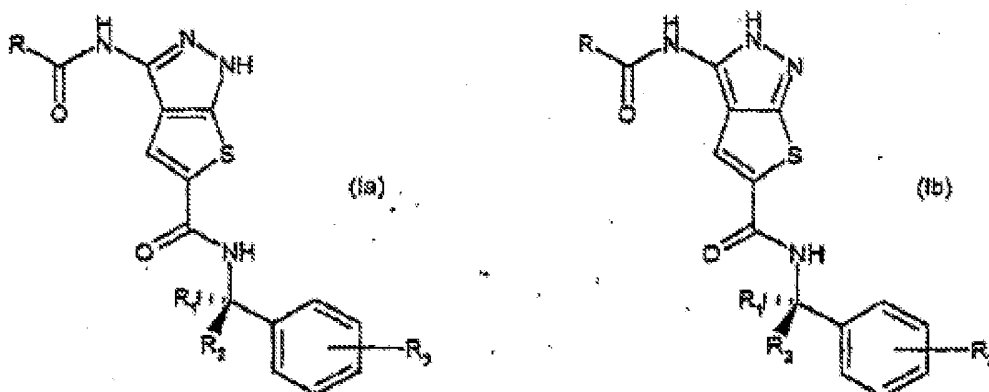
Os compostos da presente invenção caem dentro do âmbito da fórmula geral da acima mencionada WO2004013146 mas não são especificamente exemplificados aqui.

Os compostos de fórmula (I) da invenção têm átomos de carbono assimétricos e podem, por essa razão, existir como isómeros ópticos individuais, como misturas racémicas ou como qualquer outra mistura incluindo uma maioria de um dos dois isómeros ópticos, para todos os quais se tem a intenção de estarem incluídos no âmbito da presente invenção.

Da mesma forma, todos os isómeros ópticos possíveis e as suas misturas de compostos de fórmula (I) para uso como um agente anti-tumor também estão dentro do âmbito da presente invenção.

Em casos em que os compostos podem existir em formas tautómeras, cada forma é contemplada como estando incluída dentro desta invenção, quer exista em equilíbrio quer predominantemente numa forma.

Como tal, excepto quando for fornecido de outra forma, quando apenas uma das seguintes formas tautómeras de fórmula (Ia) ou (Ib) é indicada, a remanescente tem ainda que ser intencionada como incluída dentro do âmbito da invenção:



Na descrição presente, salvo especificado diferentemente, com o termo grupo arilo pretendemos qualquer sistema de anel carbo-cíclico aromático de 1 ou 2 fracções de anel, quer fundidas quer ligadas uma à outra através de uma ligação simples, por exemplo incluindo grupos fenilo, ou \square - ou \square -naftilo ou bifenilo.

Com o termo hetero-arilo pretendemos qualquer anel heterocíclico aromático o qual possa incluir um

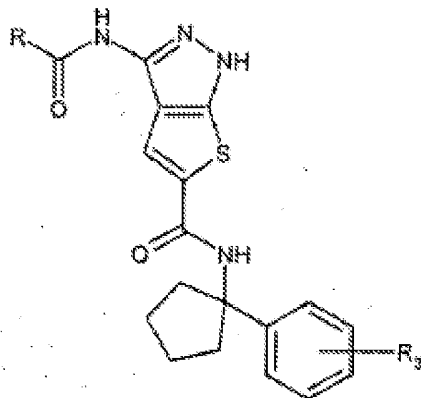
heterociclo de 5 ou 6 membros opcionalmente benzo-condensado com desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O ou S.

Exemplos não limitativos de grupos hetero-arilo de acordo com a invenção podem assim incluir, por exemplo, 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-fenilo-1,2,3-triazolilo e os seus semelhantes.

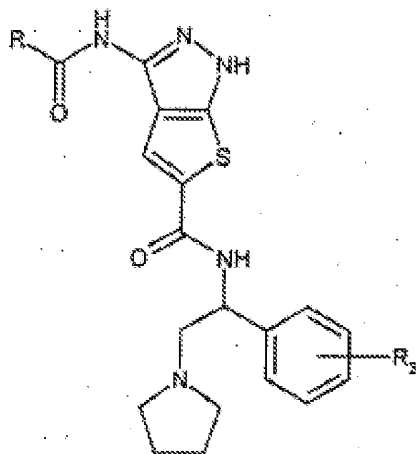
Com o termo alcóxilo C_1-C_3 ou alquilo C_1-C_3 linear ou ramificado pretendemos qualquer um dos grupos tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metóxilo, etóxilo, n-propóxilo e isopropóxilo.

Com o termo átomo de halogénio pretendemos um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. Com o termo cicloalquilo C_3-C_5 pretendemos qualquer grupo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

Claramente, dado que estes mesmos grupos cicloalquilo podem ser formados quando R_1 e R_2 são tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, os compostos cíclicos espiro podem assim ser obtidos. Apenas como um exemplo, quando R_1 e R_2 juntamente formam um grupo ciclopentilo, os derivados que tenham a seguinte fórmula geral são aqui considerados:



Quando se consideram os derivados de fórmula (I) em que R_1 e R_2 representam um grupo $-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$ e R' e R'' estão ligados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, as fracções heterocíclicas podem assim ser formadas como pela fórmula geral. Apenas como um exemplo, por se considerar R_1 como hidrogénio e R_2 como um grupo $-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$ com R' e R'' ligados em conjunto de maneira a formar um grupo pirrolidinil-1-ilo, os compostos que têm a fórmula geral seguinte são aqui considerados:



De tudo o que foi dito acima, é claro para uma pessoa com competências que os compostos de fórmula (I) da invenção são caracterizados pela presença de uma fracção, daqui em diante referida simplesmente como fracção de benzilamino, em que o grupo metileno é necessariamente substituído por pelo menos um dos grupos R_1 e R_2 o qual é diferente de hidrogénio.

De acordo com os significados fornecidos para R_1 , qualquer um dos grupos arilo ou hetero-arilo acima pode ser ainda opcionalmente substituído em qualquer uma das suas posições livres por um ou mais grupos, por exemplo grupos 1 a 6, seleccionados de entre: halogénio, nitro, carboxilo, ciano, alquilo, alquilo polifluorado, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalcenilo; arilo, heterociclilo, alquilo-heterociclilo, heterociclilo-alquilo, amino-alquilo, grupos amino e seus derivados tais como, por exemplo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureído, alquilureído ou arilureído; grupos carbonilamino e seus derivados tais como por exemplo, formilamino, alquilcarbonilamino, alcenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino; grupos hidroxilo e seus derivados tais como por exemplo, alcoxilo, alcoxilo polifluorado, ariloxilo, heterocicliloxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, cicloalce niloxilo ou alquilidenoaminoxilo, grupos carbonilo e seus derivados tais como por exemplo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxi carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, derivados sulfurados tais como, por exem-

plo, tioalquilo, tioarilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, arilsulfoniloxilo, aminosulfonilo, alquilaminossulfonilo ou dialquilaminossulfonilo.

Por seu lado, sempre que seja apropriado, cada um dos substituintes acima pode ser ainda substituído com um ou mais dos grupos mencionados anteriormente.

Com o termo grupo alcoxilo ou alquilo pretendemos, salvo indicado de outra forma, qualquer grupo alcoxilo ou alquilo C₁-C₈ linear ou ramificado, que inclua assim os grupos alcoxilo ou alquilo C₁-C₃ acima mencionados e também incluindo n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, *tert*-butoxilo, n-peniloxilo, n-hexiloxilo e os seus semelhantes.

Com o termo grupo alcinilo ou alcenilo pretendemos, salvo indicado de outra forma, qualquer grupo alcinilo ou alcenilo C₂-C₆ linear ou ramificado e insaturado, tal como, por exemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-, 2-, ou 3-butenilo, pentenilo, hexenilo, etinilo, 1- ou 2-propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo e os seus semelhantes.

Com o termo alcoxilo ou alquilo polifluorado pretendemos qualquer grupo alcoxilo ou alquilo C₁-C₆ ramificado ou linear tal como definido acima, em que mais

do que um átomo de hidrogénio é substituído por átomos de flúor tais como, por exemplo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropil-2-ilo, e os seus semelhantes.

Com o termo grupo heterocíclico, heterociclilo ou heterociclo também pretendemos um heterociclo de 4 a 7 membros opcionalmente benzocondensado, incluindo assim grupos heterocíclicos aromáticos também conhecidos como grupos hetero-arilo, quer saturados quer parcialmente insaturados, com desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O e S.

Os exemplos destes grupos heterocíclicos de 4 a 7 membros são, por exemplo, 1,3-dioxolano, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tetra-hidrofurano, hexametilenoimidina, 1,4-hexa-hidro-diazepina, azetidina e os seus semelhantes.

Com o termo cicloalcenilo pretendemos qualquer um dos grupos cicloalquilo C₃-C₆ acima mencionados incluindo ainda uma ligação dupla tal como, por exemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo, 1-ciclo-hexen-1-ilo, 2-ciclo-hexen-1-ilo, 3-ciclo-hexen-1-ilo e os seus semelhantes.

De tudo o que foi dito acima, é claro, para uma pessoa com competências, que qualquer grupo cujo nome tenha

sido identificado como um nome compósito como, por exemplo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, tioalquilo, ariloxilo, arilalquilo, alquilcarboniloxilo e os seus semelhantes, tem que ser pretendido tal como interpretado convencionalmente a partir das partes das quais derivam. Até agora, como um exemplo, o termo alcoxil-heterociclil-arilo representa um grupo alquilo linear ou ramificado substituído por um heterociclo ainda substituído por alcoxilo, em que alquilo, heterociclo e alcoxilo são tal como definido acima. Da mesma forma, o termo alquil-heterocicliloxilo representa um grupo heterocicliloxilo ainda substituído por alquilo.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" abarca sais comumente usados para formar sais de metais alcalinos e para formar sais de adição de ácidos livres ou de bases livres. A natureza do sal não é crítica, desde que ele seja farmacêuticamente aceitável. Os sais de adição ácidos farmacêuticamente aceitáveis adequados dos compostos da presente invenção podem ser preparados a partir de um ácido orgânico ou inorgânico. Os exemplos de tais ácidos inorgânicos são os ácidos clorídrico, brômico, iódico, nítrico, carbônico, sulfúrico e fosfórico. Os ácidos orgânicos apropriados podem ser seleccionados de entre as classes de ácidos orgânicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e sulfónicos, c exemplos dos quais são os ácidos fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucorónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspár-

tico, glutâmico, benzóico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzóico, fenilacético, mendélico, embónico (pamóico), metanossulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, pantoténico, toluenossulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclo-hexilaminossulfónico, algénico, hidroxibutírico, galactárico e galacturónico. Os sais de adição básicos farmacêuticamente aceitáveis adequados dos compostos da presente invenção incluem sais metálicos feitos de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos feitos de N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metil-glucamina) e procaína. Todos estes sais podem ser preparados por meios convencionais a partir dos compostos correspondentes da presente invenção, por exemplo fazendo-os reagir com o ácido ou base apropriado.

Uma classe preferida de compostos da invenção é representada pelos derivados de fórmula (I) em que R é um grupo, opcionalmente ainda mais substituído, seleccionado de entre tienilo, furilo, pirrolilo e fenilo.

Mais preferivelmente, dentro da classe acima, estão os derivados de fórmula (I) em que R é tienilo, furilo, pirrolilo, N-metil-pirrolilo, fenilo e fenilo substituído por átomos de halogénio, heterociclos, grupos amino-alquilo ou grupos heterocicliloxilo ou heterociclilalquilo.

Ainda mais preferivelmente, dentro das classes

acima de compostos de fórmula (I), R é seleccionado de entre 2-tienilo, 2-furilo, 1-metil-pirrolil-2-ilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-(1-metil-piperidil-4-iloxil)fenilo, 4-(1-metil-piperazinil-4-il)fenilo, 4-(1-metil-piperazinil-4-il-metil)fenil, 4-(pirrolidin-1-il)metil-fenil, 4-(piperidin-1-il)metil-fenilo, 4-(1-metil-piperazin-4-il)metil-fenilo, 4-(morfolino-1-il)metil-fenilo, 4-(alquilamino)metil-fenilo, 4-(dialquilamino)metil-fenilo ou 4-(morfolino-4-il)fenilo.

Uma outra classe preferida de compostos da invenção é representada pelos derivados de fórmula (I) em que um de R_1 e R_2 é um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo e o remanescente de R_1 e R_2 é metilo, etilo ou um grupo $-CH_2NR'R''$ em que R' e R'' são tal como mostrado acima.

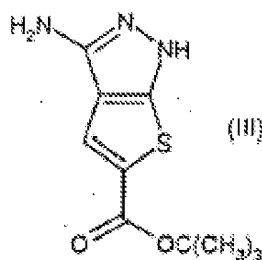
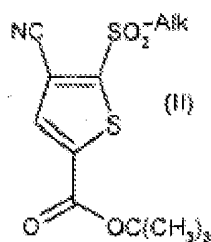
Uma outra classe preferida de compostos da invenção é representada pelos derivados de fórmula (I) em que R_1 e R_2 , juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquilo C_3-C_6 , e ainda mais preferivelmente, ciclopropilo ou ciclopentilo.

Uma outra classe preferida de compostos da invenção é representada pelos derivados de fórmula (I) em que R, R_1 e R_2 são tal como mostrado acima e R_3 representa um átomo de hidrogénio, flúor ou cloro ou um grupo seleccionado de entre hidroxilo, metoxilo ou ciano.

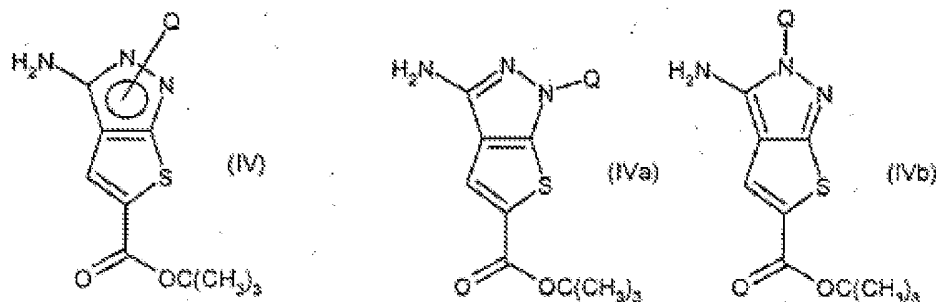
Para uma referência a qualquer composto específico de fórmula (I) da invenção, opcionalmente na forma de um sal farmacologicamente aceitável, ver a seguinte secção experimental.

Tal como indicado anteriormente, um outro objectivo da presente invenção é representado pelo processo de preparação dos compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, processo esse que inclui:

- a) reagir um composto de fórmula (II), em que Alk representa um grupo alquilo inferior, com um sal de hidrazina ou hidrazina e reagir o composto intermediário assim obtido sob condições ácidas de forma a obter um composto de fórmula (III)

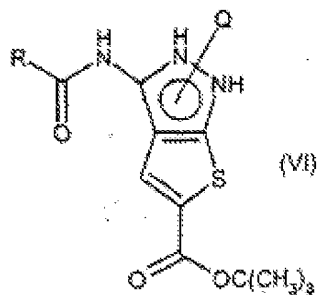


- b) reagir o composto de fórmula (III) com qualquer agente adequado de protecção de átomo de azoto de pirrazole, de forma a obter um composto de fórmula (IV), em qualquer uma das suas formas tautoméricas (IVa) ou (IVb)

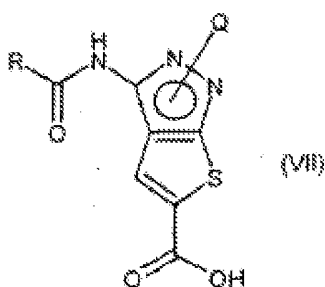


e em que Q representa o dito grupo protector;

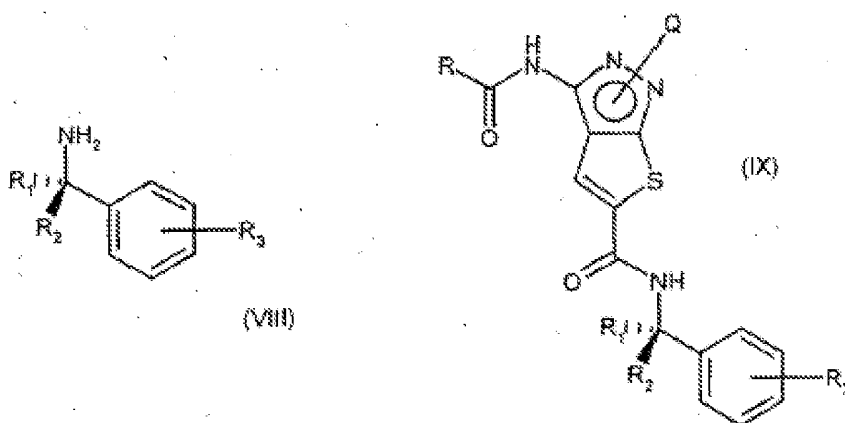
- c) realizar a acilação do composto de fórmula (IV) com um composto de fórmula (V), em que R é tal como mostrado acima e Z representa um grupo separável adequado, de forma a obter um composto de fórmula (VI)



- d) hidrolizar selectivamente o grupo *tert*-butil éster de forma a obter um composto de fórmula (VII)



- e) reagir o composto de fórmula (VII) com um composto de fórmula (VIII) em que R_1 , R_2 e R_3 são tal como mostrado acima, na presença de qualquer agente condensante, de forma a obter um composto de fórmula (IX)

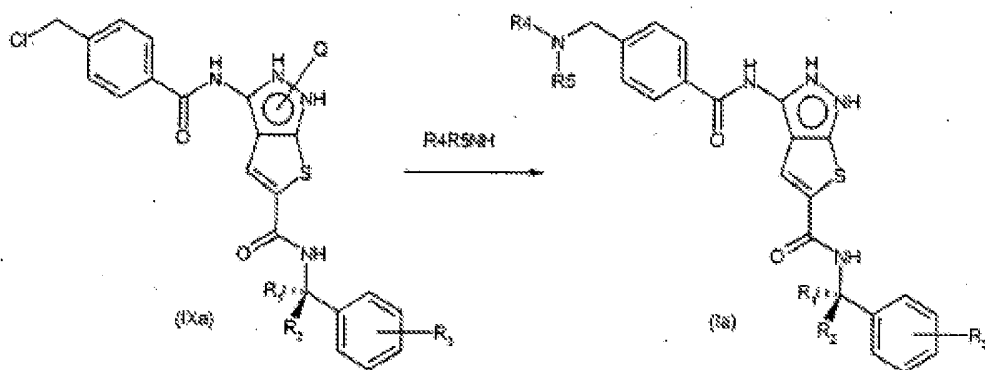


- f) desproteger o composto de fórmula (IX) do grupo protector de átomo de azoto de pirazole Q de forma a obter o composto de fórmula (I) e, sempre que desejado, convertendo o composto de fórmula (I) num sal farmacêuticamente aceitável ou convertendo o seu sal no composto livre de fórmula (I).

Um composto de fórmula I em que R é um grupo 4'-(aminometil)fenilo pode ser opcionalmente preparado por:

- f') tratar os derivados de fórmula IX, em que R é um grupo fenilo substituído na posição 4' com um grupo clorometilo com amoníaco ou uma amina primária ou secundária para desproteger e convertê-los num

composto de fórmula I, em que R é um grupo 4'-amino-metil)fenilo opcionalmente substituído, tal como mostrado no esquema seguinte:



O processo acima é um processo de analogia, o qual pode ser levado a cabo de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Do que foi dito acima, é claro, para uma pessoa com competências, na técnica que se um composto de fórmula (I) preparado de acordo com o processo acima, é obtido como uma mistura de isómeros, a sua separação nos isómeros simples de fórmula (I), levada a cabo de acordo com técnicas convencionais, está ainda dentro do âmbito da presente invenção.

De acordo com o passo (a) do processo, a reacção entre um composto de fórmula (II) e a hidrazina ou um sal de hidrazina, por exemplo di-hidrocloreto de hidrazina ou acetato ou sulfato de hidrazina, pode ser levada a cabo na presença de quantidades catalíticas de um ácido tal como

clorídrico, acético ou sulfúrico, ou na presença de quantidades catalíticas de um ácido de Lewis tal como eterato dimetílico de trifluoreto de boro. Alternativamente, esta mesma reacção também pode ser levada a cabo na presença de quantidades catalíticas de uma base forte tal como metóxido de sódio.

A reacção é levada a cabo num solvente adequado tal como, por exemplo, N,N'-dimetilformamida, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, água, metanol ou etanol, a uma temperatura que varie de desde cerca da temperatura ambiente até à temperatura de refluxo durante um tempo que varie de desde cerca de 30 minutos a cerca de 18 horas.

De acordo com um modelo de realização preferido, dentro dos compostos de fórmula (II), Alk representa um grupo alquilo inferior linear ou ramificado, por exemplo um grupo alquilo C₁-C₆ e ainda mais preferivelmente um grupo alquilo C₁-C₄.

Preferivelmente, o passo (a) é levado a cabo reagindo um composto de fórmula (II) com um hidrato de hidrazina em metanol, etanol ou tetra-hidrofurano a uma temperatura que varie de temperatura ambiente até à temperatura de refluxo. O intermediário de *tert*-butil 4-ciano-5-hidrazinotiopeno-2-carboxilato pode ser quer separado do meio de reacção e depois processado como para os exemplos de trabalho, quer, alternativamente, processado directamente através de ciclização de forma a resultar no

composto de fórmula (III). A ciclização é levada a cabo a uma temperatura que varia de desde cerca de 15 °C a cerca de 50 °C em metanol ou em etanol e na presença de quantidades catalíticas de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico ou sulfúrico.

De acordo com o passo (b) do processo, o derivado de tieno-pirazole derivado de fórmula (III) assim obtido é depois protegido, de acordo com métodos bem conhecidos, no átomo de azoto do pirazole. Como um exemplo, a protecção acima pode ocorrer com um clorocarbonato de alquilo, num solvente adequado tal como o tetra-hidrofurano, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, tolueno, ou as suas misturas, a uma temperatura que varia de desde cerca de -5 °C a cerca de 35 °C e durante um tempo que varia de desde cerca de 30 minutos a cerca de 72 horas, na presença de um sumidouro de protões oportuno tal como a trietilamina ou diisopropiletilamina.

De acordo com o passo (c) do processo, o composto de fórmula (IV) é depois reagido com qualquer agente de acilação adequado de fórmula (V) de forma a resultar no composto de fórmula (VI), por se trabalhar de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica para a preparação de derivados de carboxamido. Tipicamente, dentro do composto de fórmula (V), Z representa um átomo de halogénio e, ainda mais preferivelmente, um átomo de bromo ou de cloro.

A reacção é levada a cabo num solvente adequado

tal como, por exemplo, tetra-hidrofurano, dimetilformamida, diclorometano, clorofórmio, acetonitrilo, tolueno ou as suas misturas, a uma temperatura que varie de desde cerca de -10 °C até ao refluxo e durante um tempo que varie de desde cerca de 30 minutos a cerca de 96 horas, na presença de um sumidouro de protões oportuno tal como a trietilamina, N,N-diisopropiletilamina ou piridina.

Pelo que foi dito acima, é claro, para uma pessoa com competências, que a protecção acima no átomo de azoto de pirazole, no passo (b), tem uma vantagem particular dado que evita que a acilação com o composto de fórmula (V) no passo (c) ocorra no átomo de azoto de pirazole.

De acordo com o passo (d) do processo, a função carboxiéster do composto de fórmula (VII) é hidrolizada selectivamente de forma a resultar o grupo carboxilo correspondente.

A reacção é levada a cabo sob condições acídicas, preferivelmente na presença de ácido clorídrico em dioxano, por operação à temperatura ambiente e durante um tempo adequado, por exemplo 72 horas.

De acordo com o passo (e) do processo, o composto de fórmula (VII) é então reagido com um derivado amino de fórmula (VIII) adequado de forma a levar ao composto de fórmula (IX) correspondente.

Do que foi dito acima, é claro, para uma pessoa com competências, que esta reacção pode ser levada a cabo numa variedade de formas e condições de operação, as quais são largamente conhecidas na técnica para a preparação de carboxamidas.

Como um exemplo, a reacção entre os compostos de fórmula (VII) e (VIII) pode ser levada a cabo na presença de um agente de acoplamento, tal como, por exemplo, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio (TBTU), 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N-ciclo-hexilcarbodiimida-N'-propiloximetilpoliestireno ou N-ciclo-hexilcarbodiimida-N'-metilpoliestireno, num solvente adequado tal como, por exemplo, diclorometano, clorofórmio, tetra-hidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno ou N,N-dimetilformamida a uma temperatura que varia de desde cerca de -10 °C até à temperatura de refluxo e durante um tempo adequado, por exemplo de desde cerca de 30 minutos a cerca de 96 horas. A dita reacção é opcionalmente levada a cabo na presença de um catalisador adequado, por exemplo 4-dimetilaminopiridina, ou na presença de um outro agente de acoplamento tal como N-hidroxibenzotriazole.

Alternativamente, esta mesma reacção também pode ser levada a cabo, por exemplo, através de um método de anidrido misto, usando um cloroformato de alquilo tal como um cloroformato de etilo, iso-butilo ou iso-propilo, na

presença de uma base terciária tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina ou piridina, num solvente adequado, tal como, por exemplo, tolueno, diclorometano, clorofórmio, tetra-hidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, 1,4-dioxano ou N,N-dimetilformamida, a uma temperatura que varie de desde cerca de -30 °C até à temperatura ambiente.

De acordo com o passo (f) do processo, o composto de fórmula (IX) está desprotegido no átomo de azoto de pirazole sob condições básicas e trabalhando-se de acordo com técnicas convencionais, por exemplo por tratamento com hidróxido de potássio ou de sódio aquoso na presença de um co-solvente adequado tal como metanol, etanol, dimetilformamida, 1,4-dioxano, ou por tratamento com uma amina terciária tal como trietilamina ou N,N-diisopropiletilamina e usando um álcool como o metanol ou o etanol como o solvente. A desprotecção pode ocorrer a uma temperatura que varie de desde cerca de 18 °C até à temperatura de refluxo do solvente, durante um tempo que varie de desde cerca de 30 minutos a cerca de 72 horas.

Finalmente, de acordo com o passo f') do processo, o átomo de cloro benzílico do composto de fórmula (IXa) é substituído por tratamento com amoníaco ou uma amina primária ou secundária num solvente adequado tal como o metanol, etanol, tetra-hidrofurano, dimetilformamida, a uma temperatura que varia de desde 0 °C até à temperatura de refluxo do solvente. Nestas condições, a remoção simultânea do grupo protector no átomo de azoto de pirazole também ocorre.

Se for desejado, a salificação de um composto de fórmula (I) ou a conversão de um seu sal no composto livre (I), de acordo com o passo (f) do processo, pode ser facilmente levada a cabo de acordo com métodos bem conhecidos na técnica.

Tal como será apreciado pela pessoa com competências na técnica, quando se preparam os compostos de fórmula (I) objecto da invenção, os grupos funcionais opcionais dentro quer dos materiais de partida quer dos seus compostos intermediários e os quais podem dar origem a reacções colaterais não desejadas, precisam de ser apropriadamente protegidos de acordo com técnicas convencionais. Da mesma forma, a conversão destes últimos nos compostos livres não protegidos pode ser levada a cabo de acordo com procedimentos conhecidos.

Até ao momento, quando o derivado de tieno-pirazole do processo a ser protegido no átomo de azoto pirazole é funcionalizado apropriadamente através da formação de carboxamido, nos passos (c) e (e) do processo, a subsequente desprotecção pode ocorrer sob condições de operação suaves, permitindo dessa forma a obtenção do composto de fórmula (I) desejado.

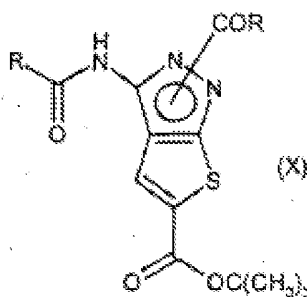
Sempre que seja desejado, de acordo com um modelo alternativo de realização da invenção, o composto de fórmula (III) do passo (a) pode ser reagido com um excesso

do composto de fórmula (V), trabalhando-se tal como reportado no passo (c), de forma a obter a funcionalização desejada da fracção amino, e no entretanto, a protecção no átomo de azoto de pirazole.

Assim, é ainda um outro objecto da invenção um processo para a preparação de compostos de fórmula (I) e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, processo esse que inclui:

a') reacção do composto de fórmula (III) a ser obtido no passo (a) do processo com um excesso de um composto de fórmula (V), em que R é tal como mostrado acima e Z representa um grupo separável adequado, de forma a obter um composto de fórmula (X).

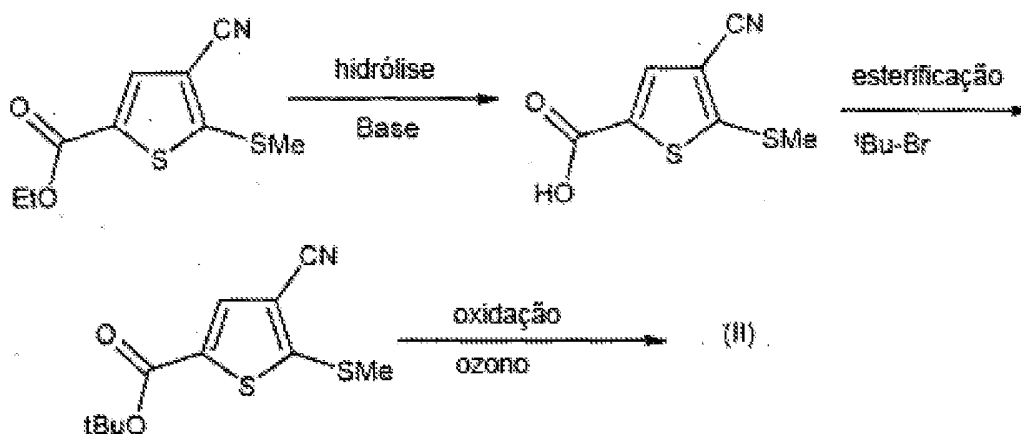
R-COZ (V)



b') desprotecção do composto de fórmula (X) no átomo de azoto de pirazole, tal como para o passo (f) do processo, e reagindo ainda o composto resultante de acordo com os passos (d) e (e) remanescentes.

Todos os compostos de fórmula (II), (V) e (VIII) são conhecidos ou podem ser obtidos de acordo com métodos conhecidos.

Como um exemplo, o material de partida de fórmula (III) em que alk significa metilo pode ser facilmente obtido tal como se segue, partindo de etil 4-ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboilato comercialmente disponível:



A hidrólise do grupo etoxicarbonilo é levada a cabo de acordo com métodos bem conhecidos, por exemplo, na presença de soluções alcalinas aquosas tais como hidróxido de sódio aquoso.

Da mesma forma, a esterificação é levada a cabo de acordo com condições operatórias bem conhecidas, na presença de um agente de alquilação tal como o brometo de *tert*-butilo ou di-*tert*-butil-dicarbonato, num solvente adequado tal como a dimetilformamida ou tetra-hidrofurano.

Finalmente, a conversão do grupo tio-alquilo num grupo alquilsulfonilo pode ser levada a cabo na presença de qualquer agente oxidante oportuno tal como, por exemplo, peróxido de hidrogénio, ácido 3-cloroperoxibenzóico ou oxono, num solvente adequado tal como, por exemplo, diclorometano, DMF, acetona, tolueno, acetonitrilo, metanol, etanol, água, ácido acético, a uma temperatura que varie de desde cerca de -10 °C até à temperatura de refluxo e durante um tempo que varie de desde cerca de 30 minutos até cerca de 4 dias.

Para uma referência geral à preparação dos compostos de fórmula (II) ver, como um exemplo, J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001), 915-918; EP-A-234622; bem como a seguinte secção experimental.

FARMACOLOGIA

Os compostos de fórmula (I) são activos como inibidores de quinase de proteína, mais particularmente inibidores de quinases Aurora e são, por essa razão, úteis, por exemplo, para restringir a proliferação não regulada de células de tumor.

Em terapia, podem ser usados no tratamento de vários tumores, tais como aqueles reportados anteriormente, bem como no tratamento de outras perturbações de células proliferativas tais como psoríase, proliferação de célula

macia vascular associada com aterosclerose e restenose e estenose pós-cirúrgica.

A actividade de inibição e a potência dos compostos seleccionados é determinada através de um método de ensaio baseado no uso de tecnologia SPA (Amersham Pharmacia Biotech).

O ensaio consiste na transferência de uma fracção de fosfato marcada com radioactividade pela quinase para um substrato biotinilado. O produto biotinilado com marcação ^{33}P resultante é deixado ligar-se a grânulos de SPA revestidos de streptavidina (capacidade de biotina 130 pmol/mg) e a luz emitida era medida num contador de cintilação.

Ensaio de inibição para actividade de Aurora-2

Redução de quinase: a $8\ \mu\text{M}$ de um péptido biotinilado (4 repetições de LRRWSLG), $10\ \mu\text{M}$ de ATP ($0,5\ \text{uCi}\ \text{P}^{33}\gamma\text{-ATP}$), $7,5\ \text{ng}$ de inibidor de Aurora-2, num volume final de $30\ \mu\text{l}$ de tampão (HEPES $50\ \text{mM}$, pH $7,0$, MgCl_2 , $10\ \text{mM}$, $1\ \text{mM}$ DTT, $0,2\ \text{mg/ml}$ BSA, $3\ \mu\text{M}$ de ortovanadato) foram adicionados a cada poço de uma placa de 96 poços de fundo em U. Após 60 minutos de incubação à temperatura ambiente, a reacção foi interrompida e o péptido biotinilado foi capturado por adição de $100\ \mu\text{l}$ de suspensão de grânulos.

Estratificação: 100 µl de CsCl₂ 5 M foram adicionados a cada poço e deixados repousar durante 4 horas antes de a radioactividade ser contada no instrumento Top-Count.

Determinação de CI₅₀: os inibidores foram testados a concentrações diferentes variando de desde 0,0015 até 10 µM. Os dados experimentais foram analisados pelo programa de computador GraphPad Prizm usando a equação logística de quatro parâmetros:

$$y = \text{base} + (\text{topo} - \text{base}) / (1 + 10^{((\log \text{CI}_{50} - x) * \text{declive})})$$

Em que x é o logaritmo da concentração de inibidor, y é a resposta; y começa na base e vai até ao topo com uma forma sigmóide.

Cálculo de Ki:

Método experimental: a reacção foi levada a cabo num tampão (10 mM Tris, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 0,2 mg/ml de BSA, 7,5 mM de DTT) contendo 3,7 nM de enzima, histona e ATP (proporção constante de ATP frio/marcado 1/3000). A reacção foi interrompida com EDTA e o substrato foi capturado numa fosfo-membrana (placas de 96 poços Multiscreen de Millipore). Após lavagem extensa, as placas multiscreen foram lidas num contador na parte superior. Foi medido o controlo (tempo zero) para cada concentração de ATP e histona.

Concepção experimental: As velocidades de reacção foram medidas a quatro concentrações de ATP, substrato (histona) e inibidor. Foi desenhada uma matriz de concentração de 80 pontos à volta dos valores respectivos de ATP e Km, e os valores de CI_{50} (0,3, 1, 3, 9 vezes o Km ou os valores de CI_{50}). Uma experiência preliminar ao longo do tempo na ausência de inibidor e a diferentes concentrações de ATP e substrato permite a selecção de um único ponto final no tempo (10 min) na gama linear da reacção para a experiência de determinação de K_i .

Estimativas de parâmetros cinéticos: os parâmetros cinéticos foram estimados por regressões simultâneas não lineares de mínimos quadrados usando a [Eq. 1] (Inibidor competitivo em respeito ao ATP, mecanismo aleatório) usando o conjunto de dados completo (80 pontos):

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

Em que A = [ATP], B = [Substrato], I = [Inibidor], V_m = velocidade máxima, K_a , K_b , K_i constantes de dissociação de ATP, substrato e inibidor, respectivamente. α e β o factor de cooperação entre a ligação do substrato e o ATP e a ligação entre o substrato e o inibidor, respectivamente.

Os compostos da invenção foram ainda testados in

vitro para avaliar o efeito antiproliferativo nas culturas de células.

Ensaio de proliferação in vitro

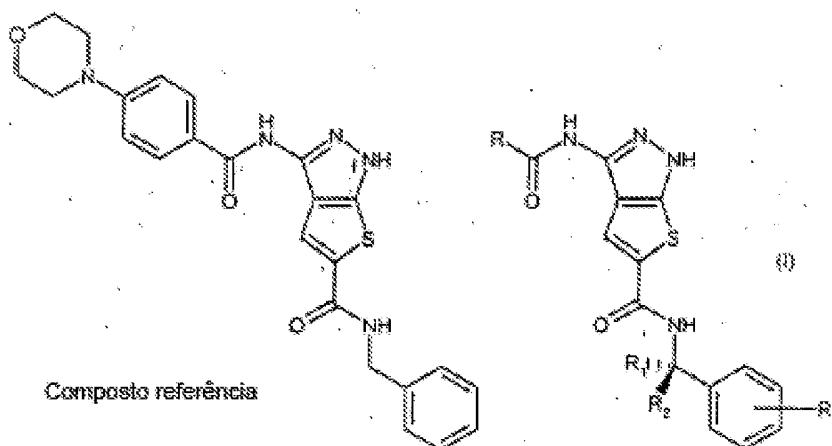
A linha de células de cancro do cólon humano HCT-116 foi semeada a 5000 células/cm² em placas de 24 poços (Costar) usando meio F12 (Gibco) suplementado com 10% de FCS (EuroClone, Itália) 2 mM de L-glutamina e 1% de penicilina/estreptomicina e mantido a 37 °C, 5% de CO₂ e 96% de humidade relativa. No dia seguinte, as placas foram tratadas em duplicados com 5 µl de uma diluição apropriada dos compostos começando a partir de uma solução de DMSO a 10 mM. Dois poços de controlo não tratados foram incluídos em cada placa. Após 72 horas de tratamento, o meio foi retirado e as células foram soltas de cada poço usando 0,5 ml de Tripsina a 0,05 % (p/v), EDTA a 0,02 % (p/v) (Gibco). As amostras foram diluídas com 9,5 ml de Isoton (Coulter) e contadas usando um contador de células Multisizer (Beckman Coulter). Os dados foram avaliados como percentagem dos poços de controlo:

Os valores de CI₅₀ foram calculados por LSW/Análise de Dados usando ajuste de curvas sigmoidal do Microsoft Excel.

Dados os ensaios acima, os compostos de fórmula (I) da invenção resultaram como possuindo uma actividade inibidora de proteína quinase notável, e.g., actividade

inibidora de Aurora-2. Ver, como um exemplo, a tabela seguinte que reporta os dados experimentais de alguns compostos representativos da invenção a serem testados como inibidores de quinase de Aurora-2 (CI₅₀ nM) e pelo seu efeito antiproliferativo de células (CI₅₀ nM).

De uma forma interessante, estes mesmos derivados foram testados em comparação com um composto estruturalmente muito próximo, aqui definido como composto de Referência, o qual é especificamente revelado no acima mencionado pedido de patente PCT/EP03/07531 - ver o composto No. 421 do exemplo 6.



Composto de Referência: N-benzil-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

Composto (1) [R = 4-(morfolinil-4-il)fenil; R₁ = R₂ = metilo; R₃ = H]: N-(1-metil-1-feniletíl)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

Composto (2) [R = 4-(morfolinil-4-il)fenil; R₁ e R₂ em conjunto = -CH₂-CH₂-; R₃ = H]: 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

Composto (3) [R = 4-(morfolinil-4-il)fenil; R₁ = metilo; R₂ = H; R₃ = F]: N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

Composto (5) [R = 4-(morfolinil-4-il)fenil; R₁ = (pirrolidinil-1il)metil; R₂ = R₃ = H]: 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletal]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

Composto (29) [R = 4-(4-metil-piperazinil-1-il)fenil; R₁ = R₂ = metil; R₃ = H]: N-(1-metil-1-feniletal)-3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

Composto (36) [R = 4-(4-metil-piperazinil-1-il)fenil; R₁ = metil; R₂ = R₃ = H]: 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1R)-1-feniletal]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

Composto (16) [R = 2-tienilo; R₁ = R₂ = metilo; R₃ = H]: N-(1-metil-1-feniletal)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida.

Tabela I

| Composto | Inibição CI_{50} Aurora-2 (nM) | CI_{50} Antiproliferação de Células (nM) |
|---------------------------|-------------------------------------|---|
| Composto de referência | 18 | 184 |
| (1) | 5 | 6 |
| (2) | 3 | 23 |
| (3) | 6 | 35 |
| (5) | 9 | 30 |
| (29) | 1 | 2 |
| (36) | 1 | 5 |
| (16) | 3 | 56 |

Surpreendentemente, a actividade de inibição de Aurora-2 dos compostos da invenção resultou como sendo constante e marcadamente superior àquela do Composto de referência. Adicionalmente, aqueles mesmos compostos resultaram como possuindo um efeito antiproliferativo de células significativamente superior àquela do Composto de referência a ser testado nas mesmas condições.

De tudo o que foi dito acima, os novos compostos de fórmula (I) da invenção parecem ser dotados com um perfil biológico, considerado como um todo, o qual é inesperadamente superior àquela do composto mais próximo de WO2004013146 e, por essa razão, são particularmente vantajosos, em terapia, contra perturbações proliferativas associadas com uma actividade alterada de quinase Aurora-2.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados quer como agentes simples ou, alternativamente, em combinação com tratamentos anti-cancro conhecidos tais como terapia de radiação ou regime de quimioterapia em combinação com agentes citostáticos ou citotóxicos, agentes do tipo antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonais, agentes imunológicos, agentes tipo interferon, inibidores ciclooxigenase (e.g., inibidores COX-2), inibidores de matrizmetaloproteases, inibidores telomerase, inibidores de quinase tirosina, agentes de receptor de factor anti-crescimento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénese (e.g. inibidores angiogénese), inibidores de transferase farnesil, inibidores de percurso de transducção de sinal ras-raf, inibidores de ciclo de célula, outros inibidores cdks, agentes de ligação tubulina, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II e os seus semelhantes.

Se formulado como uma dose fixa, tais produtos de combinação empregam os compostos desta invenção dentro da gama de dosagem descrita acima e outro agente farmacologicamente activo dentro da gama de dosagem aprovada.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados sequencialmente com agentes anti-cancro conhecidos quando uma formulação de combinação for desapropriada.

Os compostos de fórmula (I) da presente invenção, adequados para a administração a um mamífero, *e.g.*, a seres humanos pode ser administrado pelas vias usuais e o nível de dosagem depende da idade, peso, condições do paciente e via de administração.

Por exemplo, uma dosagem adequada adoptada para administração oral de um composto de fórmula (I) pode variar de cerca de 30 a cerca de 500 mg por dose, de desde 1 a 5 vezes por dia. Em geral, doses mais baixas serão administradas quando é empregue uma via parentérica. Assim, por exemplo, para administração intravenosa é geralmente usada uma dose na gama de, por exemplo, 0,5 mg a 30 mg por kg de peso corporal. Os compostos da invenção podem ser administrados numa variedade de formas de dosagem, *e.g.*, oralmente, na forma de comprimidos, cápsulas, açúcar ou comprimidos revestidos de açúcar, suspensões ou soluções líquidas; rectalmente na forma de supositórios; parentericamente *e.g.* intramuscularmente, ou através de infusão ou injeção intraespinal e/ou intratecal e/ou intravenosa.

A presente invenção também inclui composições farmacêuticas que incluem um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em associação com um excipiente farmacêuticamente aceitável, o qual pode ser um diluente ou um veículo.

As composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção são usualmente preparadas seguindo

métodos convencionais e são administradas numa forma farmacêutica adequada.

Por exemplo, as formas sólidas orais podem conter, juntamente com o composto activo, diluentes, e.g., lactose, dextrose sacarose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, e.g., sílica, talco, ácido esteárico, estearato de cálcio ou magnésio, e/ou polietileno glicóis; agentes de ligação, e.g., amidos, goma arábica, metilcelulose de gelatina, carboximetilcelulose ou polivinilpirrolidona; agentes de desintegração, e.g., amido ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido de sódio; misturas efervescentes; corantes; adoçantes; agentes molhantes tais como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; e, em geral; substâncias farmacologicamente inactivas e não tóxicas usadas em formulações farmacêuticas. Estas preparações farmacêuticas podem ser manufacturadas de forma conhecida, por exemplo, por meio de processos de mistura, granulação, formação de comprimidos, revestimento com açúcar ou revestimento por películas.

As dispersões líquidas para administração oral podem ser, e.g., xaropes, emulsões e suspensões.

Como um exemplo os xaropes podem conter, como um veículo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e sorbitol.

As suspensões e as emulsões podem conter, como exemplos de veículos, goma natural, agár, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico.

A suspensão ou soluções para injeção intramuscular podem conter, juntamente com o composto activo, um veículo farmacologicamente aceitável, e.g., água estéril, azeite, oleato de etilo, glicóis, e.g., propileno glicol e, se desejado, uma quantidade adequada de hidrocloreto de lidocaína.

As soluções para as infusões ou injeções intravenosas pode conter, como um veículo, água estéril ou preferivelmente podem estar na forma de soluções salinas, isotónicas, aquosas, estéreis, ou podem conter propileno glicol como um veículo.

Os supositórios podem conter, juntamente com o composto activo, um veículo farmacologicamente aceitável, e.g., manteiga de cacau, polietileno glicol, um surfactante de éster de ácido gordo de polioxietileno sorbitan ou lecitina.

Com o objectivo de ilustrar melhor a presente invenção, sem lhe colocar nenhuma limitação, são dados agora os exemplos seguintes.

SECÇÃO EXPERIMENTAL

O seguinte método HPLC foi usado na análise dos compostos, tal como especificado nos exemplos sintéticos mostrados abaixo. Tal como usado aqui, o termo "Rt" refere-se ao tempo de retenção (minutos) para o composto usando o método de HPLC especificado abaixo.

Método LC-MS

Foi realizada HPLC/MS numa coluna Waters X Terra RP 18 (4,6 x 50 mm, 3,5 μ m) usando um sistema HPLC Waters 2790 equipado com um detector PDA Waters 996 e um espectrómetro de massa quádruplo Micromass mod. ZQ single, equipado com uma fonte de iões por electropulverização (ESI). A fase móvel A era tampão acetato de amónio a 5 mM (pH 5,5 com ácido acético/acetonitrilo 95:5), e a fase Móvel B era água/acetonitrilo (5:95). Gradiente de 10 até 90% B em 8 minutos, mantendo 90% de B durante 2 min. Detecção UV a 220 nm e 254 nm. Caudal de 1 mL/min. Volume de injeção de 10 μ l. Varrimento completo, gama de massa de 100 a 800 amu. Voltagem capilar era de 2,5 KV; A temperatura da fonte era 120 °C; o cone era 10 V. Tempos de Retenção (LC-MS Rt) são dados em minutos a 220 nm ou 254 nm. As massas são dadas como razão m/z.

Exemplo 1

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

Hidróxido de sódio aquoso (solução 20 % p/p, 9 ml) foi adicionado a uma solução de etil 4-ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxilato (10 g, 44 mmol) em 1,4-dioxano (100 ml) a 5 °C.

Após agitar-se durante 4 horas à temperatura ambiente, água (500 ml) foi adicionada à mistura de reacção e o pH foi ajustado a cerca de 2,5 por adição de solução 2N de ácido clorídrico aquoso. Um sólido branco foi separado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para dar 8,5 g do composto de título.

LC-MS: Rt 2,4; [M+H]⁺ 200.

Exemplo 2

4-ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo

Uma mistura de ácido 4-ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxílico (2,0 g, 10 mmol), cloreto de benziltrimetilamónio (2,25 g, 10 mmol), brometo de *tert*-butilo (54 mL, 480 mmol) e carbonato de potássio anidro (36 g, 260 mmol) em dimetilacetamida (100 mL) foi agitado a 60 °C durante 6 horas. Após arrefecimento, a mistura foi diluída com acetato de etilo (400 ml) e foi lavada com água. A camada orgânica foi seca e evaporada sob pressão reduzida para dar um resíduo o qual foi purificado por cromatografia (eluente acetato de etilo/n-hexano 3:1) resultando assim em 1,5 g do composto de título.

LC-MS: Rt 7,4; [M+H]⁺ 256.

Exemplo 3**4-ciano-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo**

Uma mistura de 4-ciano-5-(metiltio)tiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,4 g, 5,5 mmol) e oxona (14,4 g, 21,5 mmol) em dimetilformamida (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reacção foi então deitada sobre gelo/água (400 ml) e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada até à secura para resultar em 1,5 g do composto de título.

LC-MS: Rt 6,2; [M+H]⁺ 288.

Exemplo 4**4-ciano-5-hidrazinotiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo**

Uma mistura de 4-ciano-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxilato *tert*-butilo (2,0 g, 7,0 mmol) e hidrato de hidrazina (1,7 ml) em álcool metílico (30 ml) foi agitada a 60 °C durante 2 horas. A mistura de reacção foi diluída com acetato de etilo (100 ml) e foi lavada com água. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada. Através de purificação por cromatografia (n-hexano/ acetato de etilo 3:2), foi assim obtido 1 g do composto de título.

LC-MS: Rt 5,6; [M+H]⁺ 240.

Exemplo 5**3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxilato de *tert*-butilo**

Uma mistura de 4-ciano-5-hidrazinotiofeno-2-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,2 mmol) e ácido clorídrico (0,7 ml uma solução a 37%) em álcool metílico (15 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (50 ml) e foi lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro e foi evaporada para dar 0,9 g do composto de título.

LC-MS: Rt 4,5; [M+H]⁺ 240.

Exemplo 6**3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo**

Uma solução de clorocarbonato de etilo (4,90 ml, 51,7 mmol) em tetra-hidrofurano (THF, 60 ml) foi lentamente adicionada a uma mistura de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxilato de *tert*-butilo (12,0 g, 50,2 mmol) e diisopropiletilamina (DIEA, 51,5 ml, 301 mmol) em THF (300 ml), mantendo a temperatura entre -5 e -10°C. A reacção foi mantida à mesma temperatura durante 5 minutos depois foi

deixada atingir a temperatura ambiente. A mistura obtida foi evaporada até à secura sob vácuo e o resíduo foi extraído com acetato de etilo (AcOEt) e água. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada até à secura. A material prima resultante foi triturada com éter dietílico para dar 13,7 g do composto de título como um sólido branco.

LC-MS: Rt 5,6; [M+H]⁺ 312.

Exemplo 7

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo

Cloreto de oxalilo (20,2 ml, 231 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido 4-morfolin-4-ilbenzoico (7,98 g, 38,5 mmol) em diclorometano seco (DCM, 210 ml) e dimetilformamida (DMF, 0,04 ml). Após refluxo da mistura durante 6,5 horas, os voláteis foram cuidadosamente removidos sob pressão reduzida (tomando o resíduo três vezes com tolueno). O hidrocloreto de cloreto de 4-morfolin-4-ilbenzoílo resultante foi adicionado porção a porção (em cerca de 0,5 horas) a uma suspensão de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo (6,0 g, 19,3 mmol) em DCM seca (200 ml) e piridina (23,2 ml, 289 mmol), sob agitação a 5 °C. A suspensão resultante foi agitada durante 20 horas à temperatura ambiente. Foram então adicionados 300 ml de DCM e 300 ml de solução aquosa de bicarbonato de sódio foram

então adicionados à mistura de reacção; a camada orgânica foi separada, lavada com solução salina, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. A purificação por cromatografia (DCM/acetato de etilo 7:3) deu 4,05 g do composto de título.

LC-MS: Rt 7,2; [M+H]⁺ 501.

Operando numa forma análoga e por reacção de 5-3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de *tert*-butilo e 1-etilo com o derivado de cloreto de acilo apropriado, foram assim preparados os compostos seguintes:

3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilat de 5-*tert*-butilo e 1-etilo;

3-[(4-fluorobenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo;

3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo;

3-[[1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo;

3-(2-furoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo;

3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo;

3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo.

Exemplo 8**Hidrocloreto de ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico**

3-[(4-Morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo (4,05 g) foi adicionado a uma solução de ácido clorídrico em dioxano (88 ml, solução 4N). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas. Depois disso, os voláteis foram removidos por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com éter dietílico, filtrado, extensivamente lavado com éter dietílico e seco sob vácuo a 40 °C para dar 3,4 g do composto de título, usado no passo seguinte sem mais purificação.

LC-MS: Rt 3,1; [M+H]⁺ 445.

Operando tal como está descrito acima e partindo do composto intermédio adequado, são preparados analogamente os seguintes derivados:

Hidrocloreto de ácido 1-(etoxicarbonil)-3-{[4-(4-metil-piperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

Ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-fluorobenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

Ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(tieno-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

Ácido 1-(etoxicarbonil)-3-{[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

Ácido 1-(etoxicarbonil)-3-(2-furoilamino)-1H-tieno[2,3-c]-pirazole-5-carboxílico;

Hidrocloreto de ácido 1-(etoxicarbonil)-3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

Hidrocloreto de ácido 1-(etoxicarbonil)-3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico.

Exemplo 9

5-[(1-metil-1-feniletil)amino]carbonil}-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo

Uma mistura de cumilamina (1,43 g, 10,6 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio (TBTU, 3,40 g, 10,6 mmol), hidrocloreto de ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico (3,40 mg, 7,07 mmol) e N,N'-diisopropiletilamina (12,1 ml, 7,07 mmol) em 80 ml de dimetilformamida foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Após isso, a mistura de reacção foi diluída com água e foi extraída com diclorometano. Os voláteis foram removidos por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com acetato de etilo, filtrado, extensivamente lavado com éter dietílico e seco sob vácuo a 40 °C, para dar 3,7 g do composto de título, usado no próximo passo sem mais purificação.

LC-MS: Rt 6,8; [M+H]⁺ 562.

Operando tal como foi reportado acima e partindo do derivado intermédio adequado, os compostos seguintes foram analogamente preparados:

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-5-{[(1-fenilciclopropil)amino]carbonil}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-({[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}carbonil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-5-({[(1R)-1-fenilpropil]amino}carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-5-({[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletetil]amino}carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-5-({[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletetil]amino}carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoil)amino]-5-{[(1-fenilciclopropil)amino]carbonil}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoil)amino]-5-{[(1-metil-1-feniletetil)amino]carbonil}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoil)amino]-5-({[(1R)-1-fenilpropil]amino}carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoil)amino]-5-({[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletetil]amino}carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-({[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-({[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletíl]amino}carbonil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-{{(1-etil-1-fenilpropil)amino}carbonil}-3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[(4-fluorobenzoyl)amino]-5-{{(1-fenilciclopentil)amino}carbonil}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-({[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletíl]amino}carbonil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-{{(1-metil-1-feniletíl)amino}carbonil}-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-({[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]amino}carbonil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-{{(1-fenilciclopropil)amino}carbonil}-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;
hidrocloroto de ácido 1-(etoxicarbonil)-3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoyl}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

5-({[(1R)-1-fenilpropil]amino}carbonil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-{{(1-metil-1-feniletíl)amino}carbonil}-3-{{(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-[[(1-metil-1H-pirrol-2-il) carbonil] amino]-5-[[(1-fenilciclopropil) amino] carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-(2-furoilamino)-5-[[(1-fenilciclopropil) amino] carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-(2-furoilamino)-5-[[(1-metil-1-feniletel) amino] carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-[[(1-metil-1-feniletel) amino] carbonil]-3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il) oxi]benzoil} amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il) oxi]benzoil} amino)-5-[[(1-fenilciclopropil) amino] carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

5-[[(1-metil-1-feniletel) amino] carbonil]-3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il) metil]benzoil} amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo;

3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il) metil]benzoil} amino)-5-[[(1-fenilciclopropil) amino] carbonil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo.

Exemplo 10

N-(1-metil-1-feniletel)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil) amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida (1)

Uma suspensão de 5-[[(1-metil-1-feniletel) amino] carbonil]-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil) amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo (3,71 g, 6,6 mmol) em metanol (MeOH, 70 ml) e trietilamina (TEA, 7 ml) foi

agitada a 70 °C durante 5 horas. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi tomado com DCM e lavado com água. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. A purificação por cromatografia (DCM/ MeOH 47:3) deu 2,8 g do composto de título.

LC-MS: Rt 5,70; [M+H]⁺ 490.

Operando tal como reportado acima e partindo do derivado intermediário adequado, os compostos seguintes foram analogamente preparados:

2) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,5; [M+H]⁺ 488;

3) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,6; [M+H]⁺ 494;

4) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,8; [M+H]⁺ 490;

5) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletal]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 4,3; [M+H]⁺ 545;

6) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletal]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5; [M+H]⁺ 561;

7) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,7; [M+H]⁺ 421;

- 8) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-(1-metil-1-feniletil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 6,1; [M+H]⁺ 423;
- 9) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 6,1; [M+H]⁺ 423;
- 10) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirroli-din-1-iletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 4,4; [M+H]⁺ 478;
- 11) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-etil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,9; [M+H]⁺ 427;
- 12) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5a3; [M+H]⁺ 494;
- 13) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-[(4-fluorobenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 6,7; [M+H]⁺ 451;
- 14) 3-[(4-fluorobenzoil)amino]-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 6,5; [M+H]⁺ 449;
- 15) N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 4,55; [M+H]⁺ 482;
- 16) N-(1-metil-1-feniletil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,64; [M+H]⁺ 411;
- 17) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,63; [M+H]⁺ 415;

- 18) N-(1-fenilciclopropil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,43; [M+H]⁺ 409;
- 19) N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilettil]-3-[(tien-2-il-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 3,83; [M+H]⁺ 466;
- 20) N-[(1R)-1-fenilpropil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,81; [M+H]⁺ 411;
- 21) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)-carbonil]amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,84; [M+H]⁺ 408;
- 22) 3-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,57; [M+H]⁺ 406;
- 23) 3-(2-furoilamino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,04; [M+H]⁺ 393;
- 24) 3-(2-furoilamino)-N-(1-metil-1-fenilettil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,35; [M+H]⁺ 395;
- 25) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)-oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 3,76; [M+H]⁺ 518;
- 26) 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 3,75; [M+H]⁺ 516;
- 27) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)-metil]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 3,8; [M+H]⁺ 517;

28) 3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil}amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida.
LC-MS: Rt 3,58; [M+H]⁺ 515.

Exemplo 11

1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]-3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxilato de *tert*-butilo

Cloreto de oxalilo (11 ml, 127 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzóico (4,62 g, 21 mmol) em DCM (150 mL) e DMF (0,15 mL). Após refluxar a mistura durante 6,5 horas, os voláteis foram cuidadosamente removidos sob pressão reduzida (tomando três vezes o resíduo com tolueno).

O hidrocloreto de cloreto de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoílo foi adicionado porção a porção (em cerca de 6 horas) a uma suspensão de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,62 g, 2,6 mmol) em DCM seco (80 ml) e piridina (3,1 ml, 39 mmol) sob agitação a 5 °C. A suspensão resultante foi agitada durante 72 horas à temperatura ambiente. 300 ml de bicarbonato de sódio aquoso foram então adicionados à mistura de reacção e a camada orgânica foi separada, lavada com solução salina, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo (6,2 g), uma mistura do composto de título, de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzóico.

razinin-1-il)benzóico e de anidrido 4-(4-metilpiperazinin-1-il)benzóico, foi usado no próximo exemplo sem purificação.

Exemplo 12

3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxilato de *tert*-butilo

A mistura obtida tal como foi descrito no Exemplo 11 (6,2 g) foi tratada com MeOH (45 ml) e TEA (5 ml) e foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Depois, a solução foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia "*flash*" sobre sílica gel (DCM/MeOH/solução de amoníaco em álcool metílico 94:5:1) para dar o composto de título como um sólido (0,500 g).

LC-MS: Rt 4,72, [M+H]⁺ 442.

Exemplo 13

Hidrocloreto de ácido 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico

Uma mistura de 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxilato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,1 mmol) em ácido clorídrico 4M em dioxano (15 ml) foi agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Depois disso, os voláteis foram removidos por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com

éter etílico para dar 0,496 do composto de título como um sólido branco.

LC-MS: Rt (m) 1,85, [M+H]⁺ 386.

Exemplo 14

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

A uma suspensão arrefecida em gelo de ácido 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico (113 mg, 0,27 mmol) e N,N'-diisopropiletilamina (2,1 mmol, 0,38 mL) em 3 ml de N,N-dimetilformamida foram adicionados, gota a gota, 0,154 ml de etilcloroformato (1,6 mmol). Após 20 minutos, foi adicionada 1-metil-1-fenil-etilamina (0,302 ml, 2,1 mmol) à solução obtida e a mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura de reacção foi diluída com diclorometano e lavada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. Após a evaporação do solvente o resíduo foi tomado com álcool metílico (9 ml) e trietilamina (1 ml) e agitado a 40 °C durante 2 horas. A mistura de reacção foi então evaporada até à secura para dar um óleo, o qual foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica gel, usando uma solução 7N de diclorometano/metanol/amoníaco em álcool metílico (93:6:1) como eluente para resultar no composto de título como um sólido branco (61 mg).

LC-MS: Rt 4,14, [M+H]⁺ 489.

Operando tal como foi reportado acima e partindo do derivado intermediário adequado, os compostos seguintes foram analogamente preparados:

30) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt4,54; [M+H]⁺ 503;

31) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt3,14; [M+H]⁺ 574;

32) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: 2,56; [M+H]⁺ 558;

33) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 4,4; [M+H]⁺ 531;

34) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-(1-fenil-ciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 5,75; [M+H]⁺ 529;

35) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-(1-fenil-ciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 3,47; [M+H]⁺ 501;

36) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1R)-1-feniletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida; LC-MS: Rt 4,54; [M+H]⁺ 489.

Exemplo 15

3-[(4-clorometil-benzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-tert-butilo e 1-etilo

Cloreto de 4-clorometilbenzoílo (5,42 g 28,7 mmol) foi adicionado a uma suspensão de 3-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxilato de *tert*-butilo (5,94 g, 19,1 mmol) em DCM seco (150 ml) e 2,4,6-colidina (6,94 g, 57,3 mmol) sob agitação a 20 °C. A suspensão resultante foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. Foram então adicionados à mistura de reacção 300 ml de bicarbonato de sódio aquoso e a camada orgânica foi separada, lavada com solução salina e seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi triturado com hexano, filtrado e seco a 40 °C sob vácuo para dar 8,3 g do composto de título.

LC-MS: Rt, [M+H]⁺ 464.

Operando tal como reportado acima e partindo do derivado intermediário adequado, os compostos seguintes foram analogamente preparados:

3-[(4-clorometil-benzoil)amino]-5-[[1-fenilciclopropil)-amino]carbonil}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo

Exemplo 16

Ácido 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-clorometil-benzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico

3-[(4-clorometil-benzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1,5-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo e 1-etilo (8,2 g) foi adicionado a uma solução de ácido clorídrico em

dioxano (88 ml, solução 4N). A mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 2 horas. Após isso, os voláteis foram removidos por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com éter dietílico, filtrado, extensivamente lavado com éter dietílico e seco sob vácuo a 40 °C para dar 5,7 g do composto de título, usado no próximo passo sem mais purificação.

LC-MS: Rt; [M+H]⁺ 408.

Exemplo 17

5-[[(1-metil-1-feniletíl) amino] carbonil]-3-[(4-clorometil-benzoil) amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato de etilo

Uma mistura de cumilamina (1,43 g, 10,6 mmol), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio (TBTU, 3,40 g, 10,6 mmol), 1-(etoxicarbonil)-3-[(4-clorometil-benzoil) amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico (2,88 mg, 7,07 mmol) e N,N'-diisopropil-etilamina (18,2 ml, 10,6 mmol) em 150 ml diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Após isso, a mistura de reacção foi lavada com ácido clorídrico aquoso a 2N e solução salina, e seca sobre sulfato de sódio. Os voláteis foram removidos por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com éter dietílico, filtrado, extensivamente lavado com éter dietílico e seco sob vácuo a 40 °C para dar 3,3 g do composto de título, usado no próximo passo sem mais purificação.

LC-MS: Rt; [M+H]⁺ 408.

Exemplo 18**(1-Metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico (37)**

Pirrolidina (1,81 ml, 21,8 mmol), foi adicionada a uma suspensão de etil 5-{[(1-metil-1-feniletil)-amino]carbonil}-3-[(4-clorometil-benzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-1-carboxilato (3,80 mg, 7,25 mmol) em 100 ml de etanol seco. E a mistura resultante foi agitada a 79 °C durante 1 hora. Após isso, os voláteis foram removidos por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/álcool metílico/amoníaco aquoso 92:8:01) para dar 1,2 g do composto de título.

LC-MS: Rt 3,8; [M+H]⁺488.

Operando tal como reportado acima e partindo do derivado intermediário adequado, os compostos seguintes foram analogamente preparados:

38) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; LC-MS: Rt 4,4; [M+H]⁺ 504.

39) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; LC-MS: Rt 4,9; [M+H]⁺502.

- 40) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(isopropil-amino-metil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,7; $[M+H]^+$ 476.
- 41) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,1; $[M+H]^+$ 552.
- 42) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,4; $[M+H]^+$ 522.
- 43) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 522.
- 44) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 522.
- 45) éster de *tert*-butilo de ácido 4-{4-[5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-ilcarbamoil]-benzil}-piperazina-1-carboxílico; Rt 6.6; $[M+H]^+$ 603.
- 46) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,5; $[M+H]^+$ 520.
- 47) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-piperazin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,6; $[M+H]^+$ 503.
- 48) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-imidazol-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,9; $[M+H]^+$ 485.
- 49) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-tiazolidin-3-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 6,3; $[M+H]^+$ 506.

- 50) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,3; [M+H]⁺ 506.
- 51) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,5; [M+H]⁺ 520.
- 52) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 520.
- 53) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 3,7; [M+H]⁺ 474.
- 54) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 492.
- 55) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 492.
- 56) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 492.
- 57) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(4-*tert*-Butil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,4; [M+H]⁺ 559.
- 58) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,4; [M+H]⁺ 506.
- 59) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,6; [M+H]⁺ 520.

- 60) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-fenilacetil-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 448.
- 61) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-dimetilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 462.
- 62) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-ciclopropilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,1; $[M+H]^+$ 474.
- 63) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-ciclobutilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,3; $[M+H]^+$ 488.
- 64) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{4-[(isopropilmetil-amino)-metil]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,3; $[M+H]^+$ 488.
- 65) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-ciclopentilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4.5; $[M+H]^+$ 502.
- 66) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{4-[(diisopropilamino)-metil]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,1; $[M+H]^+$ 518.
- 67) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-aminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 434.
- 68) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 506.
- 69) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 518.

- 70) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 518.
- 71) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 518.
- 72) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 532
- 73) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 532.
- 74) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 532.
- 75) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 504.
- 76) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 504
- 77) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 504.
- 78) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolín-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 534.
- 79) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolín-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 534.

- 80) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico ácido; $[M+H]^+$ 534
- 81) [1-metil-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 547.
- 82) [1-metil-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 547.
- 83) [1-metil-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 547.
- 84) [1-metil-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 535.
- 85) [1-metil-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 535.
- 86) [1-metil-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 535.
- 87) [1-metil-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 536.
- 88) [1-metil-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 536.
- 89) [1-metil-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 536.

- 90) [1-metil-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 548.
- 91) [1-metil-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 548.
- 92) [1-metil-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 548.
- 93) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-ciclopropilaminometil-benzoilamirio)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 492.
- 94) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-ciclopropilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 504.
- 95) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(isopropilamino-metil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 494.
- 96) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(isopropilamino-metil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 506.
- 97) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-azepan-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,6; $[M+H]^+$ 516.
- 98) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azepan-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 534.
- 99) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-pirazol-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,0; $[M+H]^+$ 485.

Exemplo 19

Operando tal como reportado acima no Exemplo 10, os seguintes compostos foram analogamente preparados partindo dos derivados intermediários adequados:

100) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-metoxibenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 435.

101) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(3-metoxibenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 435.

102) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(2-metoxibenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 435.

103) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(3-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 490.

104) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 503.

105) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-dimetilamino-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 448.

106) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(furan-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 395.

107) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(tiofeno-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 411.

- 108) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirrole-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 408.
- 109) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 409.
- 110) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-5-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 409.
- 111) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(piridino-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 406.
- 112) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(piridino-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 406.
- 113) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(piridino-4-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 406.
- 114) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-clorobenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 439.
- 115) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido -(4-fenoxibenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 497.
- 116) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 520.
- 117) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 520.

- 118) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 533.
- 119) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 533.
- 120) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 533.
- 121) (1-etil-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 6.5; [M+H]⁺ 439.
- 122) (1-fenil-ciclopentil)-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 6.3; [M+H]⁺ 437.
- 123) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,7; [M+H]⁺ 429.
- 124) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,6; [M+H]⁺ 429.
- 125) ((S)-2-morfolin-4-il-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,61; [M+H]⁺ 560.
- 126) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 510.
- 127) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 492.

- 128) ((S)-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 3-(4-fluoro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,7; [M+H]⁺ 492.
- 129) (1-etil-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 6,4; 518.
- 130) ((S)-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,4; [M+H]⁺ 480.
- 131) (1-fenil-ciclopentil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 6,1; [M+H]⁺ 516.
- 132) [1-(3-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,8; [M+H]⁺ 537.
- 133) [1-(3-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 6,3; [M+H]⁺ 457.
- 134) (1-fenil-ciclopropil)-amida de ácido 3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,5; [M+H]⁺ 433.
- 135) (1-fenil-ciclopropil)-amida de ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 6,5; [M+H]⁺ 487.
- 136) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(6-morfolin-4-il-piridino-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,2 [M+H]⁺ 491.
- 137) ((S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5.5 [M+H]⁺ 575.

- 138) (1-metil-1-piridin-4-il-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,4 [M+H]⁺ 491.
- 139) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,3; [M+H]⁺ 521.
- 140) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,7; [M+H]⁺ 520.
- 141) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,4; [M+H]⁺ 521.
- 142) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,5; [M+H]⁺ 521.
- 143) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-metanossulfonil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,4; [M+H]⁺ 483.
- 144) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,9 [M+H]⁺ 538.
- 145) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 6,7; [M+H]⁺ 559.
- 146) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,2; [M+H]⁺ 572.
- 147) [1-(3-metanossulfonil-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 4,6 [M+H]⁺ 568.

- 148) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,8; [M+H]⁺ 508.
- 149) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,9; [M+H]⁺ 508.
- 150) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,9; [M+H]⁺ 508.
- 151) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; Rt 5,7; [M+H]⁺ 429.
- 152) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 441.
- 153) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 441.
- 154) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 441.
- 155) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 413.
- 156) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 413.
- 157) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 413.

158) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 413.

159) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-5-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 427.

160) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-5-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 439.

161) 1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-5-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 427.

162) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 426.

163) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 426.

164) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 438.

165) ((R)-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 476.

166) ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 476.

167) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-benzoilamino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; $[M+H]^+$ 405.

168) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(3-fluoro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 423.

169) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(2-fluoro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico; [M+H]⁺ 423.

Exemplo de Teste Biológico

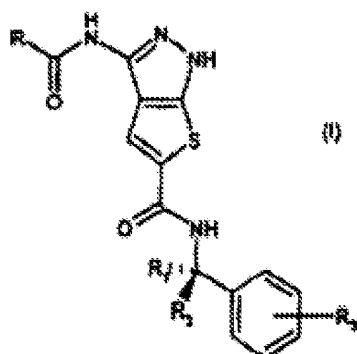
Demonstrou-se que os compostos seguintes, selecionados de acordo com os métodos descritos na secção de farmacologia acima, tinham todos valores de CI₅₀ para a inibição de Aurora-2 abaixo de 20 nM:

Compostos: 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 11; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 27; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42; 46; 47; 48; 49; 50; 51; 53; 57; 58; 59; 62; 63; 64; 65; 122; 123; 124; 126; 131; 132; 134; 136; 137; 138; 139; 140; 141; 142; 143; 144; 147; 148; 149; 150 e 151.

Lisboa, 25 de Agosto de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (1)

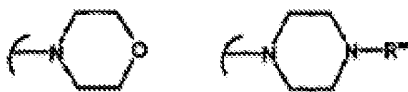


em que

R é um grupo hetero-arilo ou arilo opcionalmente substituído;

R₁ e R₂ representam, o mesmo ou diferente e independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, um alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado ou um grupo -CONH₂ ou -CH₂NR'R'' ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R₁ e R₂ podem formar um grupo cicloalquilo C₃-C₆ com a restrição de que pelo menos um de R₁ e R₂ é outro que não um átomo de hidrogénio; R' e R'' representam, o mesmo ou diferente e independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado, ou tomado em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R' e R'' podem formar um anel heterocíclico de fórmula





em que R''' é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado;

R₃ é um átomo de hidrogénio ou um átomo de halogénio ou um grupo seleccionado de entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado ou alcoxilo C₁-C₃ ;

ou os seus isómeros ópticos, tautómeros e sais farmacologicamente aceitáveis, para a manufactura de um medicamento para tratar perturbações de proliferação de células causadas por e/ou associadas com a actividade de quinase de uma proteína alterada, em que o medicamento é administrado a um mamífero com essa necessidade.

2. O uso de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento é para tratar perturbações de proliferação de células causadas por e/ou associadas a uma actividade de quinases de Aurora alterada.

3. O uso de acordo com a reivindicação 2, em que a quinase Aurora é a Aurora 2.

4. O uso de acordo com a reivindicação 1, em que a perturbação de proliferação de células é seleccionada de entre o grupo que consiste de cancro, doença de Alzheimer, infecções virais, doenças auto-imunes e perturbações neurodegenerativas.

5. O uso de acordo com a reivindicação 4, em que o cancro é seleccionado de entre o grupo que consiste de carcinoma, carcinoma de células escamosas, tumores hematopoiéticos de linhagem mielóide ou linfóide, tumores de origem mesenquimal, tumores do sistema nervoso central e periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xerodermia pigmentosa, queratoxantoma, cancro folicular da tiróide e sarcoma de Kaposi.

6. O uso de acordo com a reivindicação 1, em que a perturbação de proliferação de células é seleccionada de entre o grupo que consiste de hiperplasia benigna da próstata, polipose adenomatose familiar, neuro-fibromatose, psoríase, proliferação de célula macia vascular associada com a aterosclerose, fibrose pulmonar, artrite, glomerulonefrite e restenose e estenose pós-cirúrgica.

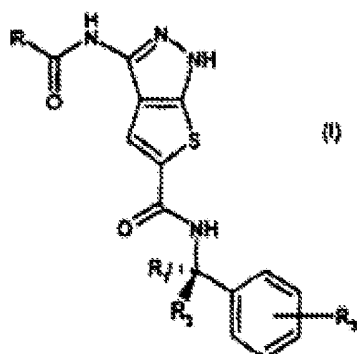
7. O uso de acordo com a reivindicação 1, em que o mamífero com essa necessidade é ainda sujeito a uma terapia de radiação ou um regime de quimioterapia em combinação com pelo menos um agente citostático ou citotóxico.

8. O uso de acordo com a reivindicação 1, em que o mamífero com essa necessidade é um ser humano.

9. Um método para a inibição da actividade da quinase Aurora 2 o qual inclui o contacto da dita quinase com uma quantidade eficaz de um composto tal como definido

na reivindicação 1, desde que sejam excluídos os métodos para o tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

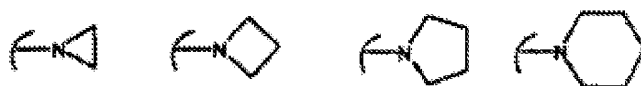
10. Um composto de fórmula (I)

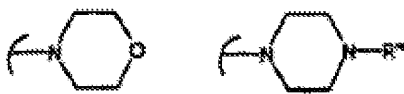


em que

R é um grupo hetero-arilo ou arilo opcionalmente substituído;

R₁ e R₂ representam, o mesmo ou diferente e independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, um alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado ou um grupo -CONH₂ ou -CH₂NR'R'' ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, R₁ e R₂ podem formar um grupo cicloalquilo C₃-C₆; com a restrição de que pelo menos um de R₁ e R₂ é outro que não um átomo de hidrogénio; R' e R'' representam, o mesmo ou diferente e independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado, ou tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, R' e R'' podem formar um anel heterocíclico de fórmula





em que R''' é um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C₁-C₃ linear ou ramificado;

R₃ é um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo seleccionado de entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃ ou alcoxilo C₁-C₃ linear ou ramificado;

ou os seus isómeros ópticos, tautómeros, e sais farmacêuticamente aceitáveis.

11. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 10 em que R é um grupo, opcionalmente ainda mais substituído, seleccionado de entre tienilo, furilo, pirrolilo e fenilo.

12. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 11 em que R é tienilo, furilo, pirrolilo, N-metil-pirrolilo, fenilo e fenilo substituído com átomos de hidrogénio, grupos heterociclos heterociclioxilos ou heterociclilalquilo.

13. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 12, em que R é seleccionado de entre 2-tienilo, 2-furilo, 1-metil-pirrolil-2-ilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-(1-metil-piperidil-4-iloxi)fenilo, 4-(1-metil-piperazinil-4-il)fenilo, 4-(1-metil-piperazinil-4il-metil)fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)metil-fenilo, 4-(piperidin-1-il)metil-fenilo, 4-(1-metil-piperazin-4-il)metil-fenilo, 4-

(morfolino-1-il)metil-fenilo, 4-(alquilamino)metil-fenilo, 4-(dialquilamino)metil-fenilo ou 4-(morfolino-4-il)fenilo.

14. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 10, em que um de R_1 e R_2 é um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo e o remanescente de R_1 e R_2 é metilo, etilo ou um grupo $-CH_2NR'R''$ em que R' e R'' são tal como mostrado acima.

15. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 10, em que R_1 e R_2 , juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo cicloalquilo C_3-C_6 .

16. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 15, em que R_1 e R_2 , juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um grupo ciclopropilo ou ciclopentilo.

17. Um composto de fórmula (I), em que R , R_1 e R_2 são tal como foi definido na reivindicação 10 e R_3 representam átomo de hidrogénio, flúor ou cloro, ou um grupo seleccionado de entre hidroxilo, metoxilo or ciano.

18. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 10, em que R é opcionalmente substituído, em qualquer uma das suas posições livres, com de desde 1 a 6 grupos, seleccionados de entre:

halogénio, nitro, carboxilo, ciano, alquilo, alquilo polifluorado, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, cicloalcenilo; arilo, heterociclilo, alquil-heterociclilo, heterociclilalquilo, amino-alquilo, grupos amino e os seus derivados tais como alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, ureido, alquilureido ou arilureido; grupos carbonilamino e os seus derivados tais como formilamino, alquilcarbonilamino, alcenilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino; grupos hidroxilo e os seus derivados tais como alcoxilo, alcoxilo polifluorado, ariloxilo, heterocililoxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, cicloalceniloxilo ou alquilidenoaminoxilo; grupos carbonilo e os seus derivados tais como alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo; derivados sulfurados tais como alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, arilsulfoniloxilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo ou dialquilaminossulfonilo.

19. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 10, opcionalmente na forma de um seu sal farmacêuticamente aceitável, seleccionado de entre o grupo que consiste de:

- 1) N-(1-metil-1-feniletil)-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 2) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil)amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

- 3) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil) amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 4) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil) amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 5) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil) amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 6) 3-[(4-morfolin-4-ilbenzoil) amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 7) 3-[(4-fluorobenzoil) amino]-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 8) 3-[(4-fluorobenzoil) amino]-N-(1-metil-1-fenilettil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 9) 3-[(4-fluorobenzoil) amino]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 10) 3-[(4-fluorobenzoil) amino]-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-ilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 11) 3-[(4-fluorobenzoil) amino]-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 12) 3-[(4-fluorobenzoil) amino]-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilettil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 13) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-[(4-fluorobenzoil) amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 14) 3-[(4-fluorobenzoil) amino]-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 15) N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-fenilettil]-3-[(tien-2-ilcarbonil) amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 16) N-(1-metil-1-fenilettil)-3-[(tien-2-ilcarbonil) amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

- 17) N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 18) N-(1-fenilciclopropil)-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 19) N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletel]-3-[(tien-2-il-carbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 20) N-[(1R)-1-fenilpropil]-3-[(tien-2-ilcarbonil)amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 21) N-(1-metil-1-feniletel)-3-{{(1-metil-1H-pirrol-2-il)-carbonil}amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 22) 3-{{(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil}amino}-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 23) 3-(2-furoilamino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 24) 3-(2-furoilamino)-N-(1-metil-1-feniletel)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 25) N-(1-metil-1-feniletel)-3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 26) 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 27) N-(1-metil-1-feniletel)-3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 28) 3-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil}amino)-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 29) N-(1-metil-1-feniletel)-3-{{4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoil}amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;

- 30) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 31) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1S)-2-morfolin-4-il-1-feniletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 32) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1S)-1-fenil-2-pirrolidin-1-iletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 33) N-(1-etil-1-fenilpropil)-3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 34) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-(1-fenilciclopentil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 35) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-(1-fenilciclopropil)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 36) 3-{[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]amino}-N-[(1R)-1-feniletíl]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxamida;
- 37) (1-Metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 38) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 39) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 40) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(isopropilamino-metil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

- 41) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 42) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 43) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 44) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 45) éster de *tert*-butilo de ácido 4-{4-[5-(1-metil-1-fenil-etilcarbamoil)-1H-tieno[2,3-c]pirazol-3-ilcarbamoil]-benzil}-piperazina-1-carboxílico;
- 46) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 47) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-piperazin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 48) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-imidazol-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 49) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-tiazolidin-3-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 50) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

51) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

52) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

53) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

54) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

55) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

56) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

57) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(4-*tert*-Butil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

58) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

59) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

60) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-fenilacetil-amino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

61) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-dimetilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

62) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-ciclopropilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

63) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-ciclobutilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

64) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{4-[(isopropilmetil-amino)-metil]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

65) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-ciclopentilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

66) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-{4-[(diisopropilamino)-metil]-benzoilamino}-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

67) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-aminometilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

68) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

69) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

70) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

- 71) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 72) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 73) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 74) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-piperidin-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 75) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 76) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 77) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azetidín-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 78) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolín-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 79) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolín-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 80) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de 3-(4-morfolín-4-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico ácido;

- 81) [1-metil-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 82) [1-metil-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 83) [1-metil-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 84) [1-metil-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 85) [1-metil-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 86) [1-metil-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 87) [1-metil-1-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 88) [1-metil-1-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 89) [1-metil-1-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 90) [1-metil-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

- 91) [1-metil-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 92) [1-metil-1-(2-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]benzoil}amino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 93) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-ciclopropilaminometil-benzoilamirio)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 94) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-ciclopropilaminometil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 95) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(isopropilamino-metil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 96) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(isopropilamino-metil)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 97) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-azepan-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 98) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-azepan-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 99) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-pirazol-1-ilmetil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 100) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

- 101) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(3-metoxibenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 102) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(2-metoxibenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 103) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(3-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 104) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 105) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-dimetilamino-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 106) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(furan-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 107) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(tiofeno-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 108) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirrole-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 109) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 110) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-5-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 111) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(piridino-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 112) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(piridino-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 113) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(piridino-4-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

114) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-clorobenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

115) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido -(4-fenoxibenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

116) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

117) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

118) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

119) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

120) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

121) (1-etil-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

122) (1-fenil-ciclopentil)-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

123) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

124) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

- 125) ((S)-2-morfolin-4-il-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 126) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 127) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 128) ((S)-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 3-(4-fluoro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 129) (1-etil-1-fenil-propil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 130) ((S)-1-fenil-2-piperidin-1-il-etil)-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 131) (1-fenil-ciclopentil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 132) [1-(3-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 133) [1-(3-cloro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-fluoro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 134) (1-fenil-ciclopropil)-amida de ácido 3-(4-metoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 135) (1-fenil-ciclopropil)-amida de ácido 3-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

- 136) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[(6-morfolin-4-il-piridino-3-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 137) ((S)-1-metil-2-morfolin-4-il-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 138) (1-metil-1-piridin-4-il-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 139) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 140) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 141) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 142) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 143) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-metanosulfonil-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 144) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-[4-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;
- 145) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

146) [1-metil-1-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-amida de ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

147) [1-(3-metanossulfonil-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

148) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

149) [1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

150) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

151) [1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

152) [1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

153) [1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

154) [1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

155) [1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

156) 1-(3-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

157) 1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

158) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(furan-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

159) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-5-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

160) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-5-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

161) 1-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-5-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

162) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

163) 1-(2-fluoro-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

164) 1-(2-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 3-[(1-metil-1H-pirazole-2-carbonil)-amino]-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;.

165) ((R)-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-ilbenzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

166) ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(4-morfolin-4-il-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

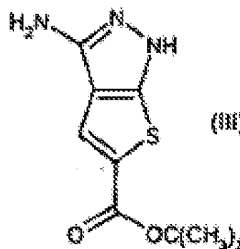
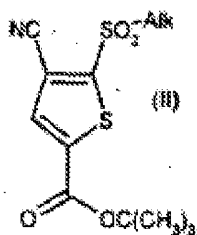
167) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-benzoilamino-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

168) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(3-fluoro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

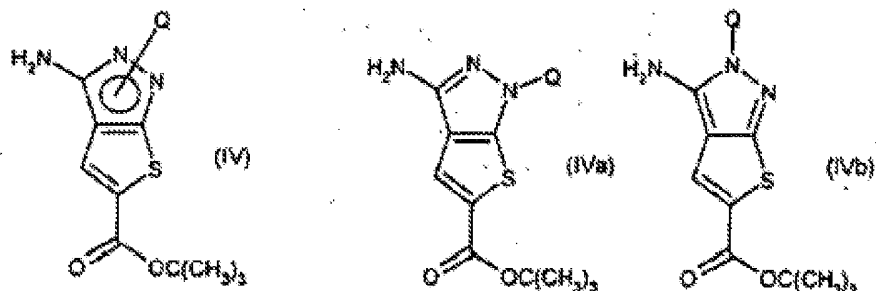
169) (1-metil-1-fenil-etil)-amida de ácido 3-(2-fluoro-benzoilamino)-1H-tieno[2,3-c]pirazole-5-carboxílico;

20. Um processo para a preparação de compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 10, processo esse que inclui:

a) reacção de um composto de fórmula (II), em que Alk significa um grupo alquilo inferior, com hidrazina ou um sal de hidrazina e reagindo o composto intermediário assim obtido sob condições acídicas de forma a obter um composto de fórmula (III)

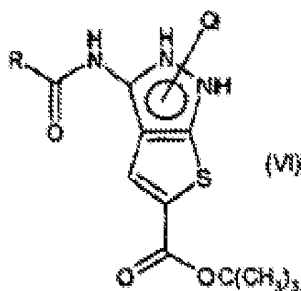


(b) reacção do composto de fórmula (III) com qualquer agente adequado de protecção de átomo de azoto de pirazole, de forma a obter um composto de fórmula (IV), em qualquer uma das suas formas tautómeras (IVa) ou (IVb)

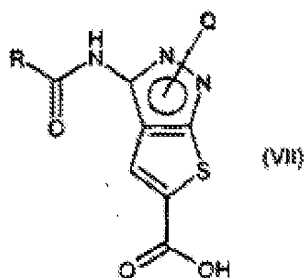


e em que Q representa o dito grupo protector;

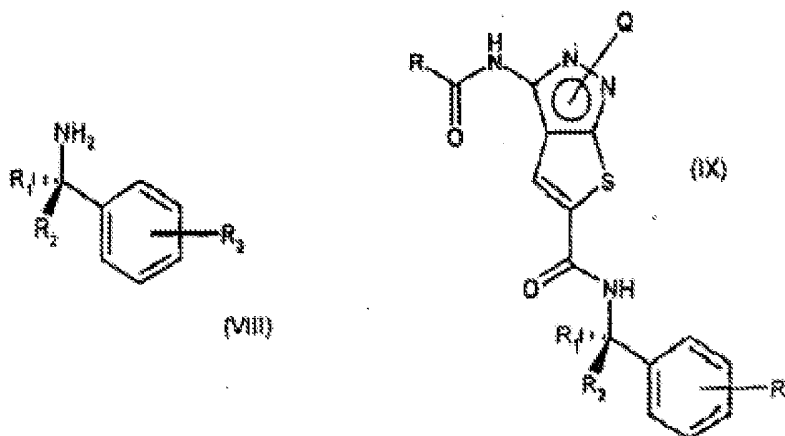
c) realização da acilação do composto de fórmula (IV) com um composto de fórmula (V), em que R é tal como definido na reivindicação 10 e Z representa um grupo separável adequado, de forma a obter um composto de fórmula (VI)



d) hidrólise selectiva do grupo éster *tert*-butil-carboxi de forma a obter um composto de fórmula (VII)



e) reacção do composto de fórmula (VII) com um composto de fórmula (VIII) em que R1, R2 e R3 são tal como definido na reivindicação 10, na presença de qualquer agente de condensação adequado, de forma a obter um composto de fórmula (IX)



(f) desprotecção do composto de formula (IX) do grupo protector do átomo de azoto de pirazole Q de forma a obter o composto de formula (I) e, sempre que desejado, convertendo o composto de fórmula (I) num sal farmacêuticamente aceitável ou convertendo o seu sal no composto livre de fórmula (I).

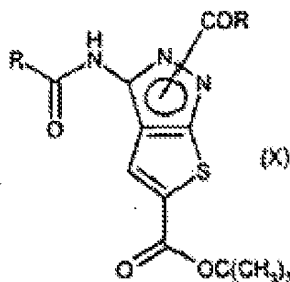
21. O processo de acordo com a reivindicação 20 em que, dentro dos compostos de fórmula (II), Alk representa etilo.

22. O processo de acordo com a reivindicação 20, em que, dentro dos compostos de fórmula (IV), Q representa o grupo etoxicarbonilo (-COOEt).

23. Um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 10, processo esse que inclui:

a') reacção do composto de fórmula (III) a ser obtido no passo (a) da reivindicação 20 com um excesso de um composto de fórmula (V), em que R é tal como definido na reivindicação 10 e Z representa um grupo separável adequado, de forma a obter um composto de fórmula (X)

(V) R-COZ

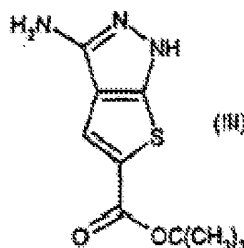
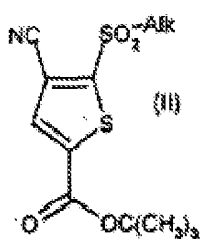


b') desprotecção do composto de fórmula (X) no átomo de azoto de pirazole, tal como para o passo (f) do processo, e ainda reagindo o composto resultante tal como para os passos remanescentes (d) e (e), de acordo com a reivindicação 20.

24. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 ou 23 em que, dentro dos compostos de fórmula (V), Z representa um átomo de cloro ou bromo.

25. Um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 10, processo esse que inclui:

a) reacção de um composto de fórmula (II), em que Alk representa um grupo alquilo inferior, com hidrazina ou um sal de hidrazina e reagindo o composto intermediário assim obtido sob condições acídicas de forma a obter um composto de fórmula (III)



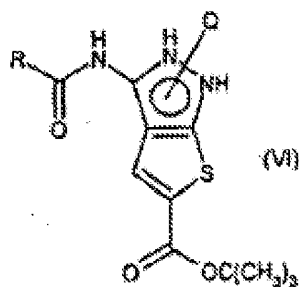
(b) reacção do composto de fórmula (III) com qualquer agente de protecção de átomo de azoto de pirazole, de forma a obter um composto de fórmula (IV), em qualquer uma das suas formas tautómeras (IVA) ou (IVb)

e em que Q representa o dito grupo protector;

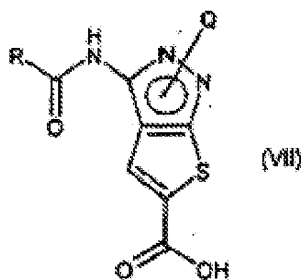
c) acilação do composto de fórmula (IV) com um composto de fórmula (V), em que R é tal como definido na reivindicação 10 e Z representa um grupo separável adequado, de forma a obter um composto de fórmula (VI)

(V)

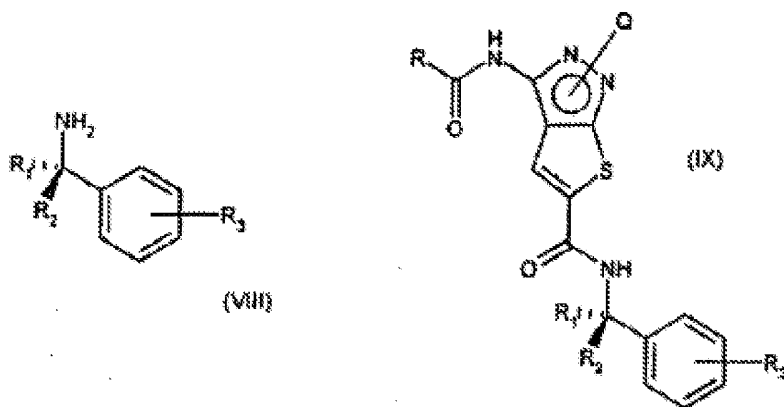
R-COZ



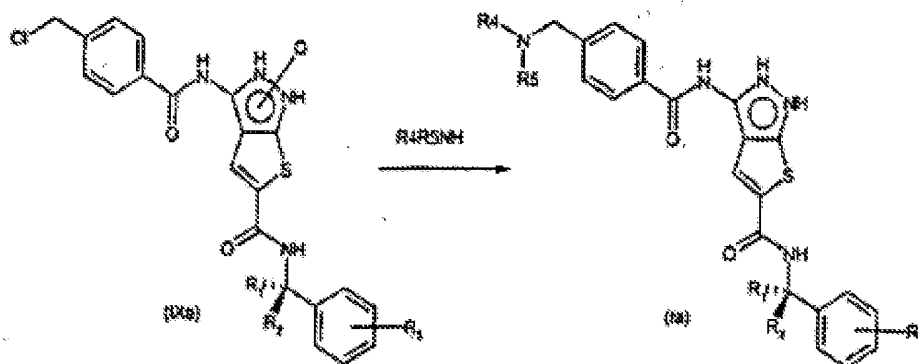
d) hidrólise selectiva do grupo éster *tert*-butil-carboxi de forma a obter um composto de fórmula (VII)



e) reacção do composto de fórmula (VII) com um composto de fórmula (VIII) em que R₁ e R₂ são tal como definido na reivindicação 10, na presença de qualquer agente de condensação, de forma a obter um composto de fórmula (IX)



f) tratamento dos derivados de fórmula IX, em que R é um grupo fenilo substituído na posição 4' com um grupo clorometilo com amoníaco ou uma amina primária ou secundária para desproteger e convertendo-os num composto de fórmula I, em que R é um grupo 4'-(amino-metil)fenilo opcionalmente substituído:



26. Uma composição farmacêutica que inclua uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como definido na reivindicação 10, e pelo menos um excipiente ou veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

27. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 26 incluindo ainda um ou mais agentes quimioterapêuticos.

28. Um produto ou estojo ("kit") que inclua um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, tal como definido na reivindicação 10, ou as suas composições farmacêuticas tal como definido na

reivindicação 26, e um ou mais agentes quimioterapêuticos, como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou sequencial em terapia anticâncer.

29. Um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tal como definido na reivindicação 10, para uso como um medicamento.

30. O uso de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tal como definido na reivindicação 10, na fabricação de um medicamento com actividade antitumoral.

Lisboa, 25 de Agosto de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0112185 A
- WO 0112186 A
- WO 0248114 A
- WO 02178515 A
- WO 0069846 A
- WO 0212242 A
- WO 03028720 A
- WO 03097510 A
- WO 2004007504 A
- WO 2004013148 A
- US 68396174 B
- US 68398121 B
- EP 234622 A
- EP 0307531 W

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- *Current Opinion in Chemical Biology*, 1999, vol. 3, 459-465
- *Cancer Res.*, 1999, vol. 59 (9), 2041-4
- *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, vol. 94 (17), 1320-9
- *Molecular Cancer Therapeutics*, 2003, vol. 2, 589-595
- *Curr. Opin. Genet. & Dev.*, 2004, vol. 14 (1), 29-35
- *Monatshefte fur Chemie*, vol. 136, 667-686
- *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, vol. 11, 915-918